FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1968

THÈSE

N° 370

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

PAR

Jean-Pierre FOURNET

Né le 23 février 1936 à Riom-Es-Montagnes (Cantal)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

LE MÉTABOLISME DU MAGNÉSIUM

ET

SA PATHOLOGIE EN PÉDIATRIE

Président : Monsieur JULIEN-MARIE, Professeur.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554024_0001

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1968 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

PAR

Jean-Pierre FOURNET

Né le 23 février 1936 à Riom-Es-Montagnes (Cantal)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

LE MÉTABOLISME DU MAGNÉSIUM ET SA PATHOLOGIE EN PÉDIATRIE

Président : Monsieur JULIEN-MARIE, Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY (Melle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET
1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I - PROFESSEURS

1° - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires : MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M-F.)
Biochimie médicale	POLONOVSKI (J.
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education et aux Sports .	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)

Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
Biophysique médicale	DOGNON (A.)
Biophysique médicale	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie . .	COURY (CH.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN - DUPLESSIS (H.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie.	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie . . .	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie chirurgicale	KUSS (R.)
Pathologie chirurgicale	VERNE (J-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F-R)
Pathologie médicale	LAROCHE (CL.)
Pathologie médicale	BRICAIRE (H.)
Pathologie médicale	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J-R.)
Pharmacologie	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales . . .	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N ...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N ...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie.	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Parasitologie.	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) ROUCAYROL (J-C.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique.		DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker).		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIE (P.)
Clinique cardiologique (Boucicaut)		LENEGRE (J.)
Cliniques Chirurgicales	Beaujon. . . .	LORTAT-JACOB (J-J.)
	Beaujon. . . .	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu . .	PATEL (J.)
	Saint-Antoine.	GOSSET (J.)
	Salpêtrière. .	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (P

Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Foch)	PADOVANI (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec . .	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuse (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais) . . .	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales . . . . . Bicêtre	DEPARIS (M.)
Broussais . . .	MILLIEZ (P.)
Cochin	N ...
Hôtel-Dieu . .	BARIETY (M.)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine .	CONTE (M.)
Saint-Antoine .	KOURILSKY (R.)
Saint-Antoine .	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-malades)	MARIE (J.)

Clinique médicale propédeutique (Broussais) . .	JUSTIN - BESANCON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu).	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu).	OFFRET (G.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologie (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec) . . .	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière) . . .	SEZE (S. de)
Clinique stomatologie (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R. Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)

Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
Séméiologie médicale (Pitié)	RAMBERT (P.)
Séméiologie médicale (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRE (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (P.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie . .	TARDIEU (G.)
	CARTIER (P.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biochimie médicale .	GONNARD (P.)	Physique-médicale . .	COURSAGET (J.)
	NORDMANN (J.)		GREMY (F.)
Biologie médicale. .	HARTMANN (L.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)		
ématologie	BILSKI - PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV - PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

---

ecrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
onseiller administratif	Melle CHAINTREUIL (G.)
onservateur en Chef de la Bibliothèque	
onservateur du Musée d'Histoire de la	M. le Docteur HAHN (A.)
édecine	
onservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
ibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Melles DUROZOY (M-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

A mes Parents,

A ma famille.

A notre Maître, Monsieur le Professeur JULIEN MARIE
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a toujours témoigné la plus grande sollicitude et qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de notre respect et de notre profonde reconnaissance.

A notre Maître, Monsieur le Professeur J. TURIAF

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Bichat,
Officier de la Légion d'Honneur,

qui nous a toujours témoigné une grande bienveillance dont nous lui sommes infiniment reconnaissant.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueux et profond attachement.

A notre Maître, le Docteur Jacques SALET

Médecin des Hopitaux de Paris,

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et nous a toujours soutenu dans nos efforts.

Qu'il trouve ici l'expression de notre
reconnaissance et de notre profond
attachement.

Au Professeur Claude POLONOVSKI

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin des Hôpitaux de Paris,

qui nous a guidé dans notre travail avec une grande bienveillance et qui nous a prodigué ses conseils éclairés.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.

A notre Maître, le Professeur H.E. BRISSAUD

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin des Hôpitaux de Paris,

en témoignage de notre admiration profonde

A notre Maître, le Professeur Agrégé J. VIALATTE
Médecin des Hôpitaux de Paris.

Avec toute notre gratitude.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux,

Externat :

Monsieur le Professeur J.M. VERNE, in memoriam
Monsieur le Professeur J. TURIAF
Monsieur le Docteur R. TRICOT
Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

Externat en premier :

Madame le Docteur J. AUBRY

Internat :

Monsieur le Docteur M. OMBREDANNE
Monsieur le Docteur A. LAFITTE
Monsieur le Professeur Agrégé Ph. SERINGE
Monsieur le Docteur J. SALET
Monsieur le Professeur J. TURIAF
Monsieur le Professeur Agrégé J. VIALATTE
Monsieur le Professeur JULIEN MARIE
Monsieur le Professeur H.E. BRISSAUD.

Avec toute notre reconnaissance.

A

- Monsieur le Professeur Agrégé J. PAUPE
- Monsieur le Professeur Agrégé HENNEQUET
- Monsieur le Professeur Agrégé LEVEQUE
- Monsieur le Docteur PERELMAN
- Monsieur le Docteur B. MEYER
- Monsieur le Docteur B. PLAINFOSSE
- Monsieur le Docteur G. PEAN
- Monsieur le Docteur B. MELEKIAN
- Monsieur le Docteur P. DESPRES

A Monsieur le Docteur François de GOUYON de COIPEL
Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris,

en souvenir de notre travail en commun.

A notre Collègue et Ami, Georges STRAUCH

En témoignage de notre amitié.

A Monsieur P. AYMARD, Chef de Laboratoire à la Pharmacie de l'Hôpital Trousseau.

A Monsieur J. VINCENT, Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Paris

Aux Internes en Pharmacie de l'Hôpital Trousseau à Paris.

Au Docteur Solomon A. BERSON
Chef du service des Radioisotopes
du Veterans Administration Hospital
à BRONX - NEW YORK (U.S.A.)

et au Docteur Rosalyn S. YALOW

qui ont bien voulu réaliser à
l'occasion de ce travail, plusieurs
dosages de la parathormone plasmatique.

Nous tenons à les remercier tout
particulièrement pour l'aide inestimable
qu'ils nous ont ainsi apportée.
Qu'ils trouvent ici l'expression de
notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Maurice MOUTARDE
Directeur du Centre Départemental de Transfusion Sanguine de l'Yonne.

A Monsieur le Docteur Jean AUPERIN
Médecin à la Mailleraye-sur-Seine (Seine Maritime).

A nos Surveillantes et Infirmières.

- LE METABOLISME DU MAGNESIUM ET SA PATHOLOGIE EN PEDIATRIE -

INTRODUCTION

Au cours des cinquante dernières années, la plupart des électrolytes de l'organisme ont eu leur période de gloire. Longtemps cependant le magnésium fut négligé. Certes son existence est connue depuis plusieurs millénaires, ses propriétés thérapeutiques sont utilisées de façon empirique depuis des siècles, il fait même autour des années 1670 la renommée de la ville thermale d'Epsom quand est remarquée la richesse de son eau en sulfate de magnésie, mais jusqu'à une date récente il n'est guère connu que des biologistes et des physiologistes car les médecins ne lui imputent encore aucun désordre clinique. Si en effet, pendant toute la première moitié du XXe siècle des anomalies de la répartition du magnésium dans l'organisme sont signalées au cours de multiples affections, bien individualisées, il faut cependant attendre 1960 pour que des symptômes cliniques propres soient mis sur le compte d'un déficit magnésien et ce n'est qu'en 1965 que sera reconnu le premier trouble congénital du métabolisme de ce cation.

Les anomalies du métabolisme du magnésium chez le nourrisson ont retenu notre attention lors des séjours que nous avons effectués dans les services du Professeur JULIEN MARIE et du Docteur SALET où il nous a été permis de nous intéresser d'une part à une hypomagnésémie néo-natale transitoire avec hypocalcémie et d'autre part à une hypomagnésémie chronique congénital avec tétanie hypocalcémique récidivante, entité qui jusque là n'avait encore jamais été observée.

Nous nous proposons de diviser ce travail en trois parties principales :

- dans la première partie nous préciserons l'état actuel de nos connaissances sur le métabolisme du magnésium et sur ses liens avec celui du calcium.

- dans la deuxième partie nous décrirons succintement les principales méthodes d'exploration du métabolisme du magnésium chez l'homme.

- dans la troisième partie nous étudierons les différents types d'hypomagnésémie de l'enfant et du nourrisson en envisageant successivement :

I- Les hypomagnésémies secondaires.

II- Les hypomagnésémies en apparence primitives où il faut distinguer :

A- Les formes chroniques représentées par l'hypomagnésémie congénitale chronique ;

B- Les formes aigües ou transitoires très différentes selon qu'elles intéressent :

1- La période néo-natale et les premières semaines

2- ou un âge plus avancé.

III - Pour terminer nous discuterons des rapports susceptibles d'exister entre déficit magnésien et spasmophilie.

PREMIERE PARTIE

LE METABOLISME DU MAGNESIUM

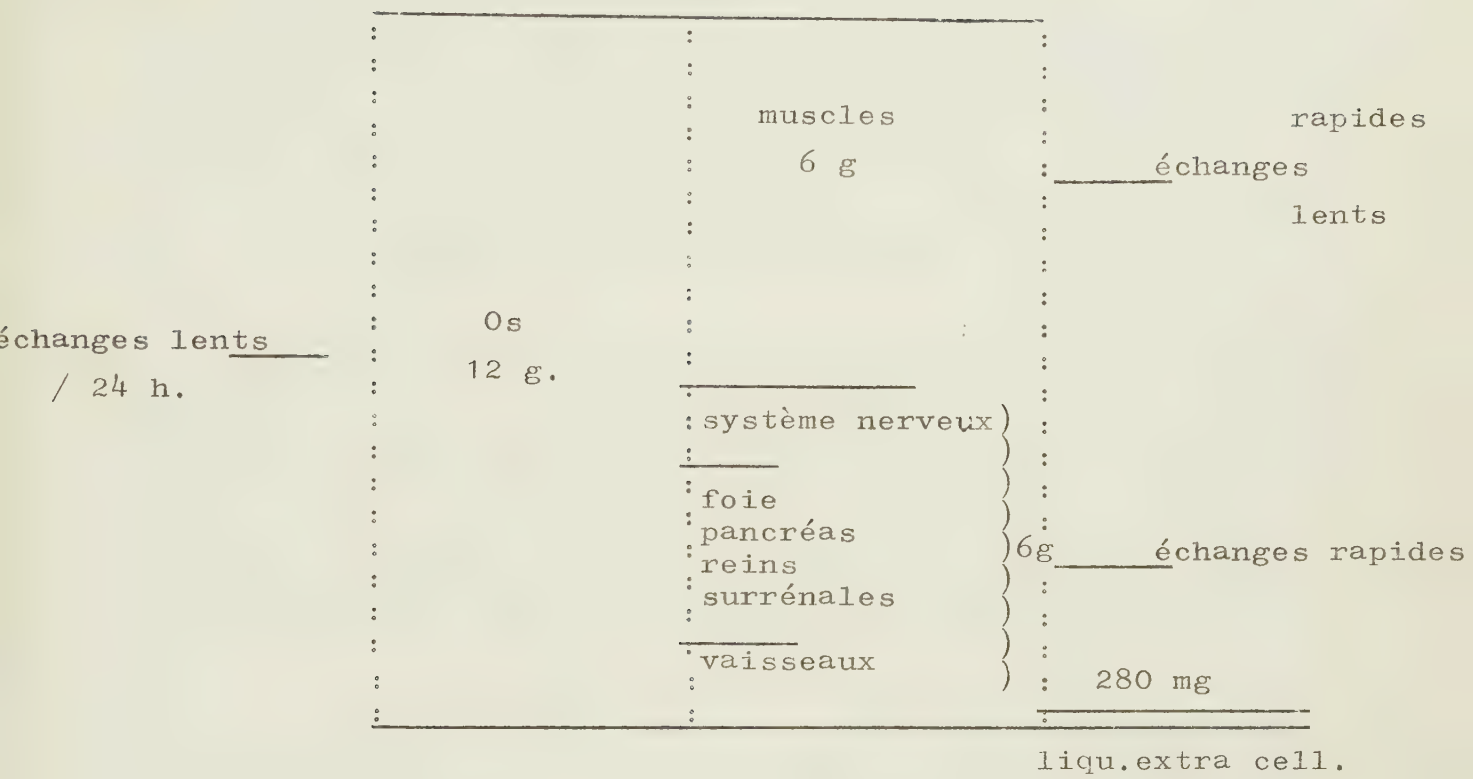
LE METABOLISME DU MAGNESIUM

Les travaux portant sur le métabolisme du magnésium se font de plus en plus nombreux. Cependant il faut bien reconnaitre que ce sujet reste à l'heure actuelle encore rempli d'imprécision.

CHAPITRE I

La répartition du magnésium dans l'organisme

Le magnésium est un cation divalent, essentiellement intra-cellulaire et présent dans tous les tissus de l'organisme. Le corps humain adulte en contient entre 20 et 30 g (320, 328). La moitié de cette quantité se trouve dans le squelette (70 % pour WOODS) (335) ; le reste siège dans les parties molles. Si, avec PARLIER, HIOCO et LEBLANC (249), on admet que l'organisme d'un sujet de 60 Kg contient environ 24 g de magnésium, la répartition de ce cation se fait à peu près de la façon suivante : environ 12 g sont contenus dans l'os ; sur les 12 g de magnésium tissulaire, 6 se trouvent dans les muscles et les 6 autres se partagent entre le système nerveux, les organes à haute activité métabolique (reins, foie, surrénales) et les tissus à grande circulation (vaisseaux, coeur, peau).



Répartition du magnésium dans l'organisme d'après Parlier, Hioco et Leblanc.

- Le magnésium de l'os -

L'os est donc, et de loin, le tissu le plus riche en magnésium. La cendre d'os en contient de 0,5 à 0,7 %. Le magnésium y est présent sous forme de carbonate fixé à la surface des cristaux d'hydroxyapatite (68,69) dans ce que Neuman et Neuman (243) appellent la couronne hydratante ionisée. Ce dépot magnésien est labile et peut être soustrait très rapidement pour suppléer aux besoins de l'organisme. D'ailleurs un équilibre s'établit entre le magnésium de l'os et celui du milieu extra-cellulaire permettant aux variations du magnésium plasmatique d'être rapidement compensées. Le rapport entre le magnésium et le calcium de l'os reste normalement voisin de 1/50. Cependant en cas de carence l'os perd du magnésium

et s'enrichit en calcium tandis que le magnésium des tissus mous se modifie peu. A l'opposé, lors de certaines affections tels que rachitisme ou ostéomalacie, l'os s'enrichit en magnésium (222), en même temps qu'il s'appauvrit en calcium.

- Le magnésium des tissus mous -

Les tissus mous contiennent la fraction restante du magnésium. Le muscle en contient environ 220 mg par Kilog (222,49) : ce taux est quatre fois plus important que celui du calcium mais moindre que celui du potassium (2,5 g à 4 g par kilog). La teneur du muscle en magnésium semble constante quelles que soient les variations de la magnésémie. Le magnésium musculaire représente, nous l'avons vu, environ 25 % du magnésium total de l'organisme.

Tous les autres organes contiennent du magnésium à des taux allant de 160 à 200 mg par kilog, qu'il s'agisse du foie, des reins, des surrénales, du cerveau, du pancréas, de la rate, du poumon, des vaisseaux ou de la peau.

- Le magnésium du sang -

Dans le sang, le magnésium, ion essentiellement intracellulaire, a une concentration globulaire triple de sa concentration plasmatique. Les globules rouges en contiennent entre 54 et 78 mg par litre (53,124). Le sérum contient entre 18 et 24 mg de magnésium par litre (53,124). Le magnésium sérique (comme le calcium sérique) n'est pas diffusible en totalité. Une partie, environ 35 % est liée aux protéines et n'est donc pas ultra-filtrable. L'autre partie est presque complètement ionisée, une petite fraction étant complexée, notamment par l'acide citrique.La valeur de la magnésémie est stable suivant les différents âges. L'ensemble des liquides extra-cellulaires (environ 14l.) contient donc environ 280 mg de magnésium. Cette quantité est négligeable en comparaison

du magnésium total d'un organisme adulte (2o à 30 g). La magnésémie n'est donc qu'un reflet très imparfait d'une déplétion ou d'une surcharge en cet ion.

- Le magnésium du liquide céphalo-rachidien et des autres humeurs -

Dans le liquide céphalo-rachidien le taux du magnésium est plus élevé que dans le sérum : entre 24 et 36 mg/Litre. Le magnésium du liquide céphalo-rachidien n'est donc pas un ultrafiltrat du plasma (117,296).

Dans la salive le taux de magnésium est bas : voisin de 13 mg par litre (17).

Le suc gastrique et le liquide intestinal contiennent de 12 à 36 mg de magnésium par litre (73,107).

Le liquide amniotique est pauvre en magnésium.

Dans la sueur le taux moyen de magnésium semble être voisin de 5,5 $\pm$ 2,5 mg/litre (222).

La vitesse d'échange du magnésium -

La vitesse d'échange du magnésium a été étudiée chez le chien, le lapin, le rat, le mouton et le veau (263, 278, 120 35, 209). Il ressort que le magnésium pénètre dans les tissus à des vitesses très différentes et s'y maintient à des concentrations variables suivant le rôle qu'il y joue. On peut ainsi distinguer : d'une part les échanges rapides (3 heures en moyenne), qui s'établissent avec les organes qui ont une grande activité métabolique (tels reins et foie), ou avec ceux qui sont le siège d'une circulation intense (tel le coeur) ; d'autre

part les échanges lents (plus de 24 heures) avec le cerveau et surtout avec l'os. Les échanges au niveau des muscles se réalisent selon ces deux modes : le magnésium 28 y pénètre à la fois en moins de 12 heures et après plus de 24 heures.

CHAPITRE II

Besoins, apports, absorption, excrétion du magnésium -

- Les besoins en magnésium -

Les besoins en magnésium chez l'homme ont été longtemps discutés (43, 94, 110, 272, 305). SEELIG (275) admet que les besoins minimums de l'adulte sont de 6 mg par Kilog et par jour, soit environ 420 mg par jour pour un sujet de 70 kilogs. Pour cet auteur ces besoins semblent largement satisfaits par les régimes des pays orientaux. Mais, par contre, il ne parait pas en être de même avec les régimes occidentaux. Ainsi, la ration quotidienne en magnésium des malades recevant le régime de l'Assistance Publique de Paris est de 260 mg $\pm$ 60 (249,250). Les valeurs fournies par les régimes américains sont un peu supérieures : 240 à 280 mg par jour, mais seraient encore insuffisantes. SEELIG (275) estime donc que dans nos pays les régimes habituels n'apportent pas la quantité de magnésium correspondant aux besoins minimums.

Chez le nourrisson et l'enfant les besoins en magnésium sont proportionnellement supérieurs à ceux de l'adulte : ils voisineraient 13 à 15 mg par kilog et par jour.

- Le magnésium des aliments -

Le magnésium est présent dans la quasi totalité des aliments. Cependant leur teneur en ce cation est très variable. Si on excepte les noix, les haricots secs et les pois cassés qui contiennent de 130 à 150 mg de magnésium pour 100 g de poids, on peut, avec PARLIER et coll. (249-250), classer les aliments en trois groupes : d'une part ceux qui renferment de 30 à 80 mg de magnésium : lentilles,

épinards, dattes, chocolat, ainsi que certains fromages (gruyère, hollande, parmesan, (50 à 80 mg pour 100 g), haricots verts, bananes (entre 30 et 50 mg pour 100 g) ; d'autre part ceux dont la teneur oscille entre 15 et 35 mg : ce sont en règle des aliments contenant peu de calcium et beaucoup de phosphore : viande, poisson, oeuf, pomme de terre, riz, pain ; enfin ceux où le magnésium se trouve en très faibles quantités (5 à 15 mg pour 100g) légumes verts (sauf épinards et haricots verts) et fruits (sauf dattes et bananes). Il faut insister sur le fait que le lait de vache, riche en calcium et en phosphore est pauvre en magnésium; il n'en contient pas plus de 15 mg pour 100 g, ce qui contraste avec la richesse de certains fromages en ce cation. Le beurre est aussi pauvre en magnésium (2,5 mg pour 100 g) qu'en calcium et en phosphore. Quant au lait de femme il est d'une extrême pauvreté en magnésium : il en contient environ 5 mg pour 100 g (222).

- L'absorption intestinale du magnésium -

Le mécanisme de l'absorption intestinale du magnésium est encore mal connu. Le magnésium est absorbé dans l'intestin grêle au niveau de sa partie proximale (mais ce dernier point n'est pas admis par tous, il est en particulier nié par AMYOT). L'absorption de toute façon est lente et se ferait sous forme de chlorure de magnésium. L'importance de cette absorption dépend de la concentration du magnésium dans l'intestin plus que des besoins de l'organisme (48,149). Cependant à partir d'une certaine concentration l'absorption n'augmente plus : les capacités de transport de la muqueuse intestinale semblent saturées (Care et Van't Klooster) (54). A l'état normal un tiers du magnésium ingéré semble être absorbé (13). De toute façon quelle que soit l'importance de l'absorption le taux de la magnésémie ne se modifie pas.

Certains facteurs favoriseraient l'absorption intestinale : une légère acidité, un régime riche en protides. Par contre cette absorption est diminuée par les graisses, les alcalins, les phosphates, l'acide phytique avec lesquels le magnésium forme des complexes insolubles. Le rôle de la vitamine D sur l'absorption du magnésium a été longtemps discuté. Plusieurs auteurs ont émis à ce sujet des opinions contradictoires (299,224) A la suite des travaux de HANNA (131) et de RICHARDSON et WELT (260) on admet actuellement qu'elle augmente nettement cette absorption. Enfin, on a pu penser qu'il existait une compétition entre l'absorption intestinale du calcium et celle du magnésium, comme cela existe chez l'animal où un excès de calcium dans le régime fait diminuer l'absorption de magnésium et vice-versa. Les travaux de PETERSEN (254) et de A. BRISCOË(38) semblent avoir montré qu'il n'en était rien chez l'homme.

Signalons enfin que dans une certaine mesure le gros intestin est capable d'absorber du magnésium (103).

- L'excrétion du magnésium -

L'excrétion du magnésium se fait essentiellement par deux voies : intestinale et rénale. L'excrétion intestinale est la plus importante puisqu'elle représente 60 à 80 % de la quantité totale éliminée par l'organisme. La muqueuse intestinale aurait même la propriété d'excréter une certaine quantité de magnésium mais il semble que ce soit là un phénomène négligeable et en pratique l'évaluation de l'absorption intestinale se fait en soustrayant l'élimination fécale de magnésium de la quantité totale ingérée. Le pourcentage d'absorption varie normalement de 30 à 40 %.

Le rein de son côté assure 20 à 40 % de l'élimination magnésienne totale. Les urines peuvent en contenir normalement

de 60 à 300 mg par jour, (en moyenne 1 à 2 mg par kilog de poids et par jour). Le magnésium est filtré par les glomérules et en majeure partie réabsorbé par les tubules. le magnésium urinaire est d'origine purement glomérulaire et il n'existe pas, comme on a pu le penser à un moment, de sécrétion tubulaire (RAYNAUD).

Le magnésium injecté par voie parentérale est excrété dans les urines dans une proportion de 70 à 90 % dans les jours qui suivent son administration à condition que le fonctionnement rénal soit normal et qu'il n'y ait pas de carence magnésienne. L'augmentation de la magnésurie s'accompagne alors d'une élévation de la calciurie ; mais il n'y a pas d'augmentation de l'élimination magnésienne fécale.

Les substances acidifiantes, en particulier le chlorure d'ammonium, augmentent la magnésurie comme la calciurie.

Les facteurs qui règlent l'élimination urinaire du magnésium ne sont pas encore connus avec précision. la quantité de magnésium absorbée par l'intestin a une influence quasi certaine mais il semble que ce soit surtout les glandes parathyroïdes qui tiennent dans ce domaine le rôle prépondérant.

C H A P I T R E III

LES ACTIONS METABOLIQUES DU MAGNESIUM

Le magnésium est un cation essentiel qui se comporte in vitro comme le catalyseur d'un grand nombre de systèmes enzymatiques intra-cellulaires. Toutefois le mécanisme de ces phénomènes reste très mal connu et il est encore impossible de préciser le rôle physiologique exact du magnésium à l'échelon cellulaire. En effet le caractère activateur de cet ion établi in vitro ne peut être transposé in vivo avec une certitude absolue. D'autre part un ou plusieurs autres métaux ont pu être substitués au magnésium et entraîner une activation analogue.

Les systèmes enzymatiques pour lesquels le magnésium se montre activateur sont extrêmement nombreux (321,322). Ainsi il active (9,173) tout d'abord la phosphatase alcaline et les pyrophosphatases de même que la phosphatase acide prostatique. Il active en effet tous les enzymes qui catalysent le transfert de phosphate de l'A.T.P. vers un récepteur de phosphate ou d'un composé phosphoré vers l'A.D.P. Il apparaitdonc ainsi que le magnésium a une influence à presque tous les niveaux métaboliques. Parmi les divers enzymes on peut citer celles qui ont une importance particulière : Hexokinase, Fructokinase, créatinine transphosphorylase, phospho-pyruvique transphosphorylase, acétyl- transphosphorylase, diphosphoryridine-nucléotide-phosphorylase et phosphoglucomutase. Le Magnésium est d'autre part un activateur de toutes les enzymes qui nécessitent la diphosphothiamine comme co-facteur : ainsi certaines carboxylases et le système pyruvique oxydase du cerveau. Quant à l'énolase qui catalyse l'interconversion de l'acide 2-phosphoglycérique et de l'acide phospho-énol-pyruvique, elle n'agit qu'en présence de

hautes concentrations de magnésium. certaines peptidases enfin, telle la leucine-amino-peptidase, demandent le magnésium comme co-facteur.

Ainsi les activités métaboliques du magnésium, pour mal connues qu'elles soient encore, n'en apparaissent pas moins ubiquitaires et il ne fait pas de doute que ce cation joue un rôle de catalyseur intra-cellulaire de première importance.

CHAPITRE IV

LES ACTIONS PHARMACOLOGIQUES DU MAGNESIUM

Nous envisagerons successivement :

- la répartition dans l'organisme du magnésium injecté expérimentalement,
- l'influence de la surcharge en magnésium sur les autres électrolytes,
- l'effet du magnésium sur le système nerveux et le muscle,
- l'effet du magnésium sur l'appareil cardio-vasculaire,
- l'effet du magnésium sur l'appareil respiratoire.

La répartition dans l'organisme du magnésium injecté expérimentalement.

Un sel de magnésium injecté par voie intra-veineuse dans l'organisme, se distribue très rapidement dans les espaces extra-cellulaires. Une partie sera ensuite excrétée dans les urines, l'autre partie gagnera très lentement les cellules. "Ceci amène à penser que les effets observés dans les minutes qui suivent l'injection sont vraisemblablement en rapport direct avec la concentration extracellulaire du magnésium, son taux cellulaire n'ayant guère eu le temps de se modifier. Ces effets sont vraisemblablement dus à l'action du cation sur la membrane ou sur certaines structures cellulaires particulièrement perméables" (MAURAT).

L'influence de la surcharge en magnésium sur les autres électrolytes

La surcharge expérimentale en magnésium est susceptible de modifier le taux sanguin et l'élimination urinaire de plusieurs autres électrolytes. Ainsi la calcémie chute chez le lapin (39) et le chien (142) tandis que la calciurie s'élève (56, 227,230,305,334). Cet effet calciurique du sulfate de magnésie a été rapproché de celui de la parathormone (57). L'injection d'une dose importante de sulfate de magnésie chez le chien entraîne une chute sévère de la kaliémie (284-285) et cette chute du potassium sérique a pu être incriminée dans le déterminisme des manifestations respiratoires et musculaires rencontrées au cours des hypermagnésémies. Quant à l'action du magnésium sur la kaliurie, elle est discutable (150, 230, 334, 56). Enfin l'injection de sulfate de magnésium entrainerait une hypernatriurie et une hyperchlorurie (56,150, 258, 334).

Effets du magnésium sur le système nerveux et le muscle

Les sels de magnésium ont une action fortement dépressive sur les centres nerveux. PECK et HELTZER (253) ont mis en évidence les propriétés anesthésiques du sulfate de magnésie. Celui-ci diminue d'ailleurs rapidement l'activité cérébrale électrique spontanée (avant toute modification cardiaque) (20,269). Divers auteurs ont tenté de mettre en évidence une action possible du magnésium sur les centres bulbaires en perfusant les ventricules avec des solutions magnésiennes ; ils observèrent une chute tensionnelle, une dépression respiratoire et une diminution de la fréquence cardiaque (316, 200, 80).

Cependant, comme l'avaient déjà remarqué JOLYET & CAHOURS en 1869 (176), l'action centrale du magnésium est secondaire en regard de son action périphérique. En effet l'action pharmacologique fondamentale de ce cation estde bloquer comme le curare

(176) la transmission neuro-musculaire : dans une préparation nerf-muscle traitée par une solution de sel de magnésium, le muscle devient inexcitable par stimulation du nerf alors que son excitation directe demeure possible (222, 165). L'action du magnésium semble quadruple:

- il diminue la sensibilité de la plaque motrice à l'adrénaline comme le curare mais semble-t-il par un mécanisme différent (95, 32, 240, 170).
- il diminue l'excitabilité de la fibre nerveuse et de la fibre musculaire.
- il semble activer la cholinestérase (239, 228).
- enfin il diminue la quantité d'acétyl-choline libérée au niveau de la plaque neuro-musculaire et des jonctions synaptiques des ganglions sympathiques (170, 215).

Ce n'est qu'à des concentrations très élevées que le magnésium entraîne un blocage de la conduction nerveuse proprement dite, ce phénomène restant d'ailleurs discutable (222, 128, 329).

L'action directe du magnésium sur le muscle peut se résumer en une diminution de l'excitabilité musculaire par élévation du seuil d'excitation (79, 5, 76, 122), mais le calcium annule cet effet. Le magnésium a, de la même façon, un effet dépresseur sur la musculature lisse : il est broncho-dilatateur sur le poumon de cobaye (137, 140) ; il réduit la hauteur des contractions provoquées par l'acétyl-choline, l'ésérine et l'histamine sur l'intestin isolé (225, 336) ; il empêche la contraction spontanée du muscle utérin (108, 113, 169) ; enfin il semble avoir une action directe sur les fibres lisses des parois vasculaires (96).

L'action du magnésium sur le système nerveux autonome est analogue à celle exercée sur le système neuro-musculaire volontaire. Il a un effet dépresseur sur la transmission cholinergique des jonctions ganglionnaires : il a donc un pouvoir ganglioplégique (144,145,293,170,147). Il bloque la sécrétion médullo-surrénale quel que soit son mode de déclenchement (excitation splanchnique, injection de Nicotine ou d'acétyl-choline) (145, 147, 148). Cette action est à rapprocher de son effet ganglioplégique. Enfin le magnésium a une influence variable sur les terminaisons du système nerveux autonome ; il contrarie l'action muscarinique de l'acétyl-choline dans les territoires où le para-sympathique a un effet stimulant (intestin) ; par contre il exagère l'action muscarinique là où le parasympathique a un effet inhibiteur (effet cardiaque inotrope et chronotrope négatif).

Effets du magnésium sur l'appareil cardio-vasculaire

Le magnésium à doses modérées est un puissant vasodilateur qui entraine dans les territoires superficiels : rougeur, sueur et sensation de chaleur. Si les doses administrées sont fortes, aux manifestations précédentes s'ajoute une chute de la tension artérielle (164, 331), qui se relève ensuite progressivement (139).

La vaso-dilatation ne se limite pas à la peau mais est généralisée. Elle intéresse tout particulièrement trois secteurs essentiels : la circulation coronaire, ce qui augmente le flux sanguin coronaire (92, 294) ; la circulation rénale avec vaso-dilatation élective des artérioles afférentes rénales (135, 146) sans qu'il y ait de modification de la filtration-réabsorption chez le sujet normal (cette filtration est par contre augmentée sous l'effet du magnésium chez des sujets atteints de néphrites chroniques hypertensives (97, 100, 136, 334)

ce qui a fait évoquer au cours de ces états l'existence d'un vaso-spasme que le magnésium libère); enfin les sels de magnésium favorisent la vaso-dilatation cérébrale et augmentent ainsi le flux cérébral et l'utilisation d'oxygène par le cerveau ; ils diminuent le spasme et la résistance vasculaire cérébrale (204).

Plusieurs facteurs peuvent être incriminés dans la génèse de l'hypotension artérielle. La vaso-dilatation généralisée en est le plus important. Elle est avant tout la conséquence du blocage du sympathique ganglionnaire par le magnésium (293) ; bien plus accessoire en effet est le rôle dévolu à la dépression des centres vaso-moteurs et des zones sensibles sino-carotidiennes (155) ; tout aussi secondaire est l'action vaso-dilatatrice directe sur les vaisseaux périphériques (293). L'hypotension artérielle sera encore exagérée si des fortes doses de magnésium ont entrainé un retentissement cardiaque.

L'action du magnésium sur le coeur est en effet avant tout bradycardisante (175, 194, 195, 22, 55, 221). Plusieurs auteurs ont étudié les effets de la surcharge magnésienne sur l'activité électrique du coeur de l'animal (2, 233, 286, 314). On peut, avec MAURAT (222), schématiser ainsi leurs conclusions : le magnésium déprime l'activité sino-auriculaire et la conduction auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire. La dépression de l'activité sinusale se traduit par une bradycardie qui apparait pour une magnésémie supérieure à 4 mEq/l ; elle s'exagère progressivement quand cette concentration augmente. La dépression de la conduction auriculo-ventriculaire apparait quand la magnésémie dépasse 10 mEq/l. Elle se traduit par un allongement progressif de PR puis par une dissociation auriculo-ventriculaire complète. La dépression de la conduction intraventriculaire se rencontre au cours des hypermagnésémies expérimentales encore plus élevées. Elle consiste essentiellement en un élargissement de QRS. T, QT, et ST ne sont pas modifiées de façon caractéristique. L'arrêt du

coeur en diastole survient quand la magnésémie est très élevée (16 à 28 mEq/l.) La fibrillation ventriculaire est rare.

Au cours de ces hypermagnésémies provoquées ni la calcémie, ni la kaliémie ne varient de façon notable, ce qui exclut leur rôle éventuel pour expliquer les perturbations rencontrées. L'administration de calcium ou de potassium diminue passagèrement la bradycardie. Le potassium fait partiellement régresser les troubles de conduction auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire ; par contre le calcium aggrave les troubles de conduction et peut provoquer une fibrillation ventriculaire. Ni le potassium, ni le calcium ne peuvent empêcher l'action mortelle du magnésium administré massivement.

Le mécanisme d'action du magnésium sur le coeur a été diversement interprété. L'effet vagal du magnésium est maintenant abandonné. Il est admis que ce cation agit d'une part sur le système sympathique en bloquant les influx cardio-accélérateurs au niveau de la transmission ganglionnaire (293, 294) et d'autre part directement sur la fibre myocardique elle-même.

Les modifications électro-cardiographiques enregistrées chez l'homme au cours d'hypermagnésémies spontanées ou déterminées par des doses thérapeutiques sont beaucoup plus frustes. Les principales anomalies retrouvées sont une tendance transitoire à l'aplatissement de QRS et de T, et une accentuation de l'onde U (18, 300). Cependant certains auteurs ont parfois observé une bradycardie avec allongement de PR et une sous-dénivellation de ST (230). Une fois un élargissement de QRS (320) a été noté.

Les propriétés dépressives du magnésium sur la conductibilité et l'irritabilité cardiaque ont conduit à étudier l'effet de ce cation dans les troubles du rythme expérimentaux

(268, 339, 294). Le magnésium a paru déprimer plus les centres d'impulsion ectopique que le système de conduction normale du coeur(256, 301) et d'ailleurs certains succès thérapeuthiques ont été signalés dans la maladie de Bouveret (33, 74, 337), dans diverses extra-systolies (98) et même dans un cas de tachycardie ventriculaire alternante digitalique (115).

Effets du magnésium sur l'appareil respiratoire

L'action dépressive du magnésium sur l'appareil respiratoire est connue depuis longtemps. C'est la principale cause de mort en expérimentation animale dès que la magnésémie atteint 200 à 300 mg/l. C'est elle qui restreint l'utilisation des sels de magnésium en thérapeutique humaine (222). Cette action dépressive est majorée si sont associés des dépresseurs respiratoires tels que les barbituriques (12). Elle est au contraire diminuée par l'administration de calcium (226).

Le mode d'action du magnésium sur la respiration est mal connu. Nous ne savons pas encore s'il agit sur le centre respiratoire ou à la périphérie en paralysant les muscles respirateurs comme l'ont suggéré jadis MATTHEWS et BROOKS (220).

CHAPITRE V

ETUDE DES CARENCES EXPERIMENTALES EN MAGNESIUM

Dès 1926 LEROY (199) montra que le magnésium est un élément nécessaire à la croissance normale de l'animal et que si les jeunes souris sont carencées en ce cation, leur croissance s'arrête en 9 à 13 jours et la mort survient après 24 à 35 jours, alors que les sujets témoins soumis au même régime complémenté en magnésium grandissent normalement. Ultérieurement d'autres syndromes de carence magnésiée furent réalisées essentiellement chez des rats puis chez des bovidés. La carence expérimentale chez l'homme ne fut étudiée que bien plus tard.

1-Le syndrome de carence expérimentale en magnésium chez le rat

KRUSE, ORENT et MAC COLLUM en 1932 (191, 192) réalisèrent et décrivirent le syndrome devenu maintenant classique de carence expérimentale en magnésium chez le rat. Des rats nouveau-nés reçoivent un régime ne contenant que 0,18mg de magnésium pour 100g. de nourriture. En 3 à 4 jours apparait une vaso-dilatation diffuse se traduisant par des érythèmes et une hyperhémie. Elle va durer 10 à 12 jours pour faire place alors à de la pâleur et de la cyanose, tandis que les animaux deviennent irritables, en proie à des tressaillements musculaires puis à des convulsions généralisées précédant en règle de peu, la mort. (En aucun cas il n'y a de modifications de la calcémie ou de l'alcalose). Les animaux qui survivent développent des troubles trophiques de la peau qui s'infiltre et des phanères : les poils tombent, les ongles sont cassants. Ces troubles évoquent ceux de l'avitaminose B2 et ont ainsi pu faire envisager

l'existence d'un rapport entre le métabolisme du magnésium et celui de cette vitamine (311, 325).

Il faut noter que des chiens nourris avec le même régime (247) maigrissent et présentent beaucoup plus rapidement des troubles trophiques ; l'hyper-excitabilité reste par contre bien plus discrète.

En 1938 TUFTS et GREENBERG (310) ont complété les travaux de KRUSE, ORENT et Mac COLLUM en administrant à des rats un régime moins carencé en magnésium, ce qui leur permettait d'obtenir une plus grande période d'observation. Ils ont pu ainsi préciser que la carence expérimentale en magnésium passe par deux phases : la première est dominée par l'hyper-excitabilité neuro-musculaire, l'hyperhémie et la vaso-dilatation cutanée : la deuxième par les troubles nutritionnels, l'animal mourant dans la cachexie. C'est au cours de ce stade que sont observées les lésions anatomiques les plus nettes. L'administration de magnésium même tardive permet la reprise de la croissance et la disparition des troubles trophiques.

- Les troubles biologiques de la carence en magnésium -

La magnésémie s'abaisse en une semaine au-dessous de 10 mg/l (310-212). Cette chute porte et sur le magnésium total et sur le magnésium ultra-filtrable. Le taux remonte ensuite presque à la normale après l'apparition des premiers mouvements convulsifs mais il redescend ensuite lentement, sans jamais atteindre d'ailleurs le minimum trouvé lors de la première chute. L'hypomagnésémie ne semble pas être directement responsable de l'hyperexcitabilité car celle-ci persiste même lors de la remontée transitoire du taux de magnésium sérique. De plus il faut, malgré un apport magnésien important, plusieurs heures ou jours pour arrêter les manifestations neuro-musculaires de la carence chez le rat. Tout ceci suggère un déficit cellu-

laire de réparation lente (222).

Phosphorémie, natrémie, kaliémie, glycémie sont normales. La calcémie est peu modifiée (192). Le cholestérol estérifié est augmenté. Le magnésium globulaire est diminué de moitié. Le magnésium osseux est diminué du tiers de sa valeur (26, 98). Le magnésium des tissus mous par contre est peu modifié, sauf dans le muscle où il est nettement abaissé (26, 212).

En définitive le magnésium total du corps semble modérément diminué alors que le magnésium sérique est très abaissé. L'effondrement initial de la magnésémie - qui contraste avec la faible perte tissulaire - peut s'expliquer par un passage du magnésium du milieu circulant vers l'os et les tissus mous de l'animal en pleine croissance (222). La remontée temporaire peut s'expliquer par la coexistence d'un triple processus : diminution de la magnésurie, diminution de l'utilisation du magnésium pour la synthèse osseuse, ce qui a été confirmé par l'étude chimique de l'os (248), enfin transfert d'une partie du magnésium globulaire vers le plasma.

Le calcium total du corps est augmenté, et surtout le calcium osseux, alors que le magnésium de l'os est diminué. Le taux de calcium des tissus mous est élevé et c'est dans le rein que le dépôt calcique est le plus important (309). La calcémie peut s'élever et pour certains il n'y aurait hypercalcinose qu'en cas d'hypercalcémie (212). Ainsi le calcium total des jeunes rats carencés augmente d'environ 30 % mais ce chiffre est trompeur car la dénutrition augmente le poids du squelette par rapport au poids total.

- Les facteurs aggravant la carence en magnésium chez le rat

Certains facteurs aggravent les déficits magnésiens chez le rat. Il en est ainsi de l'augmentation de l'apport calcique alimentaire (309, 311) ; il en est de même de la carence en calcium (72). L'excès de potassium alimentaire augmente la mortalité (252). Un apport massif de protéine augmente les signes carenciels (60). Enfin un apport excessif de phosphate provoque d'importants dépôts phosphocalciques dans les tissus (168).

- Les lésions histologiques provoquées par la carence en magnésium - (15, 40, 67, 203, 237).

Les lésions histologiques provoquées par la carence en magnésium siègent surtout dans les vaisseaux, le coeur et les reins. Il s'agit essentiellement de réactions fibreuses et de dépôts calcaires. L'importance de ces lésions dépend bien plus de la durée de la carence que de son intensité.

Les lésions cardio-vasculaires ont été étudiées chez le rat mais surtout chez le jeune veau (237). Il s'agit essentiellement de dépôts calcaires dans les fibres élastiques de l'endocarde et dans l'intima des gros vaisseaux artério-veineux, média et adventice restant indemnes. Les petites artères ne sont pas touchées. Tardivement peuvent s'observer des calcifications du myocarde et des muscles squelettiques.

Les lésions rénales ont été étudiées avec précision par plusieurs auteurs depuis 1932 (67,40, 104, 237) : la prolifération fibreuse du tissu interstitiel avec infiltration lymphocytaire est la lésion la plus précoce et la plus constante. Les altérations tubulaires sont plus tardives. Elles sont faites de dépôts calciques entourés de zones d'atrophie ou de nécrose tubulaires (222). Il existe des calcifications intra-cellulaire dans la portion distal du tube contourné

proximal. Ces lésions sont comparables à celles observées dans les surcharges vitaminiques D ou en hormone parathyroïdienne (154). Tardivement des précipitations calciques dans le segment distal des tubes contournés et dans les tubes collecteurs peuvent y réaliser des calculs obstructifs (203, 222). A l'opposé les glomérules sont peu atteints en dehors de la possibilité d'une réaction fibreuse de la capsule de Bowmann et d'une prolifération endothéliale du capillaire glomérulaire. On a pu aussi remarquer (15) l'existence d'une substance acidophile à l'intérieur de la capsule de Bowmann chez le lapin. Les lésions rénales semblent jouer un grand rôle dans les oedèmes rencontrés au cours des carences en magnésium où peuvent exister d'authentiques syndromes néphrotiques (125). Si la carence en magnésium est prolongée les lésions anatomiques deviennent irréversibles.

Les lésions hépatiques (40, 274, 237) sont faites d'une profilération de fibroblastes dans l'espace périportal, donnant l'allure du premier stade d'une cirrhose. On y observe souvent aussi une infiltration lymphocytaire et polynucléaire.

Les lésions nerveuses comportent des aspects de dégénérescence des cellules de Purkinje (15, 23).

Des lésions histologiques osseuses n'ont jamais été décrites, malgré des modifications chimiques importantes. Les dents par contre peuvent présenter quelques petites modifications. (182, 325).

La carence magnésienne semble en définitive induire un trouble important du métabolisme calcique puisque dans les expérimentations animales la précipitation du calcium dans les tissus mous est constante. Ce phénomène n'est pas encore bien expliqué. Nous pouvons rappeler à ce sujet que certains auteurs ont discuté du rôle possible d'une carence latente en

magnésium dans la production de l'artériosclérose chez l'homme. (152, 318, 319, 42, 172, 276, 222).

2- Les déficits magnésiens des bovidés

Les déficits magnésiens des bovidés réalisent des tableaux sensiblement différents de ceux observés chez le rat et ils méritent de ce fait une description à part. De plus leur connaissance est essentielle pour la compréhension des troubles du métabolisme du magnésium chez l'homme. Les bovidés sont susceptibles de présenter deux types de carence magnésienne. Le premier se développe chez des jeunes veaux exclusivement nourris au lait. Le second, encore appelé "tétanie de l'herbage", est une affection endémique qui survient dans les premières semaines du printemps quand les vaches sont conduites dans certains paturages.

- Le déficit magnésien induit par un régime lacté exclusif -

La carence magnésienne déterminée par un régime lacté exclusif chez le jeune veau, fut observée avant la "tétanie de l'herbage" (237, 207) mais elle ne fut pas d'emblée rapportée à un déficit magnésien. Ultérieurement, en 1935 DUNCAN et coll. (83) réalisent cette carence expérimentalement en nourrisant des veaux uniquement avec du lait entier enrichi de fer, cuivre, manganèse, aluminium, silicium et d'huile de foie de morue. Les animaux présentent au bout de 30 à 60 jours une tétanie d'autant plus précoce que le jeune bovidé a consommé plus de lait et a grossi plus rapidement. La plupart des veaux meurent après avoir présenté des crises convulsives. Au cours de ces états carentiels lamagnésémie est constamment basse, entre 8,8 et 15 mg/l, cependant que calcémie et phosphorémie restent normales. Anatomiquement existent les

lésions habituelles de la carence magnésienne, semblables à celles décrites chez le rat. Ces constatations sont identiques si les animaux sont nourris avec un régime synthétique de composition analogue à celle du lait, additionné de vitamines, fer, manganèse, cuivre, zinc, cobalt, iode, fluor et d'extraits alcooliques de foie. De toute façon les symptomes ne surviennent qu'une fois la magnésémie inférieure à 7mg/l. Son taux d'ailleurs diminue d'autant plus rapidement que la teneur en magnésium de l'alimentation est plus faible. Le calcium et le magnésium des tissus mous ne sont pas modifiés. Par contre la teneur de l'os en magnésium est diminuée et celle en calcium est augmentée. Bien que la quantité de magnésium ingéré soit faible, seule une petite fraction est absorbée par l'intestin et la majeure partie est retrouvée dans les selles. La carence peut être prévenue en ajoutant un minimum de 4 mg de magnésium pour 100 g d'aliments. Enfin, on sait qu'une maladie spontanée frappant les veaux exclusivement nourris avec du lait, a été individualisée en Ecosse aux alentours d'Invernes. Elle est tout à fait identique aux carences expérimentales et guérit par administration de magnésium (321, 322).

SMITH (283) et LARVOR (196) ont repris récemment l'étude des carences magnésiennes expérimentales chez le veau. Ils ont confirmé les résultats des précédentes études mais ils ont de plus retrouvé avec une grande fréquence l'existence d'une hypocalcémie. SMITH a montré que l'hypomagnésémie est due à une moindre absorption du magnésium chez le jeune veau soumis à un régime pauvre en ce cation, l'importance de cette absorption augmentant quand l'animal vieillit. Quant à l'explication de l'hypocalcémie, elle n'apparait pas pour ces auteurs de façon évidente : certes l'administration de vitamine D à fortes doses (70.000 UI/j.) normalise la calcémie mais un certain nombre de faits suggèrent qu'une éventuelle carence en vitamine D n'est pas seule en cause. D'abord des veaux carencés

en vitamine D mais nourris normalement par ailleurs, ne présentent pas facilement d'hypocalcémie. D'autre part, une carence en vitamine D n'explique pas la corrélation entre les chutes de magnésémie et de calcémie. Enfin le seul fait de normaliser la magnésémie par administration orale ou parentérale de magnésium ramène la calcémie à un niveau normal en l'absence de toute supplémentation en vitamine D. Il est donc tout à fait probable que c'est l'hypomagnésémie qui induit l'hypocalcémie. SMITH a montré qu'un défaut d'absorption calcique n'était pas induit par la carence en magnésium et qu'au contraire une supplémentation magnésienne orale entrainait une diminution de l'absorption du calcium dans l'intestin, contrastant avec la normalisation de la calcémie. Pour SMITH il est très probable que les mécanismes de l'homéostase du calcium, et en particulier ceux qui contrôlent l'équilibre entre le calcium osseux et le calcium extra-cellulaire, sont sensibles à l'état du magnésium dont la magnésémie n'est qu'un reflet. Pour cet auteur le magnésium pourrait avoir un effet direct sur les modifications du calcium osseux et du calcium extra-cellulaire car suivant les travaux in-vitro de W. F. NEUMAN et coll. (244) la présence de certains ions étrangers dans l'os, dont le magnésium, augmentent la solubilité des cristaux d'hydroxy-apatite. Celle-ci se trouverait donc diminuée en cas de carence en magnésium. Le fait que dans toutes les carences expérimentales chez le veau l'hypomagnésémie ne s'accompagne pas toujours d'hypocalcémie, peut s'expliquer par la variabilité de l'apport en vitamine D et aussi par le fait qu'en plus du lait, les veaux mangent souvent des substances solides étrangères qu'ils trouvent à portée de bouche et dont le rôle ne doit pas être négligé (les veaux utilisés par SMITH ont d'ailleurs été pour cette raison gardés muselés).

- La Tétanie de l'herbage

Le deuxième type de déficit en magnésium rencontré chez les bovidés est la "tétanie de l'herbage" (Grass tétany). Elle est très semblable à la carence magnésienne expérimentale. Elle s'observe en règle au printemps, dans les premières semaines où les vaches sont menées aux paturages, et parfois d'ailleurs après le vêlage (281, 282, 295). L'animal peut être atteint à tout âge ; il devient instable, agité ; sa démarche est incertaine ; il ne mange plus ; puis apparaissent des spasmes musculaires et des grincements de dents. Enfin surviennent des convulsions toniques et cloniques puis des paralysies et le coma. La magnésémie est basse, comprise entre 2 et 10mg/l. La calcémie est diminuée. L'administration de magnésium et de calcium entraine une amélioration rapide. Sans ce traitement l'évolution se fait vers la mort.

L'interprétation physiopathologique de cette affection repose sur la notion que les seuls troupeaux affectés sont ceux qui paissent dans les prés fertilisés avec du sulfate d'ammonium. Les animaux, nourris pendant tout l'hiver avec des fourrages dont la teneur est pauvre en calcium et riche en phosphore absorbent au printemps une herbe riche en azote et en potassium et dont le taux de magnésium est normal ou diminué. Par sa richesse en ammonium le milieu intestinal devient anormalement alcalin, rendant alors les sels de magnésium insolubles et inabsorbables. Cette hypothèse est corroborée par la richesse en ammonium du contenu gastrique des animaux atteints et par la possibilité de reproduire expérimentalement le syndrome en nourrissant un animal avec un régime enrichi en carbonate d'ammonium. La "tétanie de l'herbage" est donc une affection carentielle par défaut d'absorption du magnésium. Mais un point particulier la singularise encore : sa survenue rapide, trop rapide en tout cas pour que l'animal ait épuisé ses réserves en magnésium. Le magnésium osseux n'est en effet pas diminué comme cela est constant dans les autres types de carence en ce cation. Il faut admettre que les bovidés adultes ne sont pas capables de répondre à un besoin en magnésium en

puisant sur les réserves osseuses. Ce besoin exagéré pourrait être la conséquence de la diminution d'absorption intestinale mais aussi de l'augmentation de l'activité physique de ces animaux quittant l'étable pour le pâturage.

3- La carence expérimentale en magnésium chez l'homme normal

Elle a été étudiée en 1956 par FITZGERALD et FOURMAN (107) chez des volontaires soumis à un régime pauvre en magnésium. De son côté BARNES et coll. (14) ont rapporté le cas d'un sujet atteint de cancer du corps thyroïde et qui recevait par la bouche de gastrotomie une alimentation sans magnésium. Dans aucun des cas la magnésémie n'était modifiée. Les urines et les selles ne contenaient pas plus de 1 à 2 mEq de magnésium par jour. Il n'y avait donc pas de pertes obligatoires ni dans les urines ni dans les selles. Ainsi les accidents de carence magnésiée d'apport ne sembleraient pas pouvoir se produire tant que les processus qui assurent la conservation du magnésium restent intacts (249-250). Pour qu'une carence magnésienne d'apport puisse entrainer des accidents il faut sans doute qu'elle soit associée à d'autres désordres métaboliques rénaux intestinaux ou cellulaires (249, 250).

Les résultats rapportés par FITZGERALD et FOURMAN ont dans l'ensemble été confirmés par l'expérimentation récente de DUN et WALKER (84). Ces auteurs ont cependant mis en évidence une élévation notable du magnésium fécal qu'ils mettent sur le compte de la grande richesse en calcium du régime. SHILS par contre a pu obtenir une baisse notable de la magnésémie et de la calcémie avec hyper-excitabilité neuro-musculaire après plusieurs mois de carence (276 bis).

CHAPITRE VI

LES DEFICITS MAGNESIENS EN PATHOLOGIE HUMAINE

Les carences magnésiennes rencontrées en pathologie humaine sont assez différentes de celles observées chez l'animal dont elles se différencient surtout par l'absence de manifestations cutanées et vasculaires.

Les stigmates de la carence magnésienne chez l'homme -

Les stigmates cliniques de la carence magnésienne chez l'homme sont difficiles à préciser. Plusieurs auteurs ont rapportés un certain nombre de signes qui en seraient les témoins. Ces signes sont très variés mais ils peuvent être classés en deux groupes : neuro-musculaires et psychiques.

Dans le domaine moteur ont ainsi été observées des convulsions, en règle localisées, sans perte de connaissance, des trémulations, des fasciculations musculaires, des contractures et des crampes parfois comparables à celles de la tétanie parathyréoprive (9, 209). Un signe de Chvostek,voire un signe de Trousseau ont pu être retrouvés quoique plus inconstamment. Nombreux sont les auteurs tels VALLEE et coll. (313) qui admettent que l'insuffisance magnésienne suffit à elle seule à engendrer des crises de tétanie typiques. D'autres par contre avec HANNA et Coll. (133) affirment qu'il est nécessaire qu'un déficit calcique soit associé pour qu'existe un trouble d'allure tétanique, la tétanie ne disparaissant que lorsque la calcémie est normalisée, même si la magnésémie reste basse. D'autres signes neurologiques ont pu être notés et en parti-

culier des mouvements anormaux, réalisant des myoclonies surtout faciales, des mouvements de succion ou de machonnement des tremblements ou parfois même des mouvements choréiques ou athétosiques.

Dans le domaine psychique on a insisté sur l'excitation avec agitation; la confusion mentale s'associant ou alternant avec de l'obnubilation, de la torpeur, voire même des épisodes dépressifs.

La multiplicité de ces troubles ne doit pas faire oublier qu'aucun d'eux n'est spécifique et que de toute façon ils ne sont pas constants. Enfin et surtout, il n'existe aucun parallélisme entre leur survenue et le degré d'abaissement de la magnésémie.

Quelle que soit l'allure du tableau clinique réalisé, sa nature véritable sera précisée d'une part par la constatation d'une hypomagnésémie, d'autre part par la disparition souvent rapide, de tous les troubles sous l'influence de l'administration du magnésium.

L'étude biochimique est donc le temps essentiel de l'étude d'un déficit magnésien. La magnésémie est souvent abaissée, inférieure à 12 à 14 mg/l (normale:18 à 20 mg/l). On sait cependant combien ce critère est infidèle puisqu'elle peut être normale au cours d'un déficit magnésien authentique et qu'à l'opposé il peut arriver qu'elle soit basse en l'absence de toute déplétion magnésienne. Aussi DURLACH (87) a-t-il proposé le dosage du magnésium érythrocytaire.

Cependant ce procédé n'a pas apporté tous les résultats escomptés comme nous le verrons. Plus intéressant

serait le dosage du magnésium cellulaire, et en particulier musculaire, mais il se heurte à d'évidentes difficultés techniques. Si bien que le test thérapeutique est de la plus grande valeur quand il fait disparaitre la symptomatologie.

Les causes des hypomagnésémies chez l'homme adulte -

Les états pathologiques susceptibles de comporter une hypomagnésémie sont très nombreux ; cependant la raison précise de la chute du magnésium sérique est loin d'être toujours facile à préciser. Dans l'immense majorité des cas la baisse de la magnésémie est la conséquence de plusieurs facteurs diversement associés ; en règle à une insuffisance d'apport alimentaire de magnésium s'ajoute soit une malabsorption intestinale, soit des pertes urinaires excessives, soit encore une anomalie de transfert cellulaire.

- La réduction isolée des apports alimentaires de magnésium-

Une réduction isolée des apports de magnésium ne semble pas pouvoir facilement modifier le taux sérique de cet ion chez des sujets sains, comme l'ont montré expérimentalement FITZGERALD et FOURMAN (107). Cependant elle peut déclencher ou précipiter la chute de la magnésémie s'il existe une autre cause susceptible de retentir sur le métabolisme du magnésium (malabsorption, pertes rénales, anomalies de transfert cellulaire). A partir de ce moment elle devient même un facteur déterminant essentiel.

- Hypomagnésémies et malabsorption -

Les syndromes de malabsorption intestinale peuvent comporter des hypomagnésémies très basses, souvent inférieures

à 10 mg/l. Elles surviennent en règle chez des sujets en très mauvais état général. Le type de la malabsorption causale est très variable : il peut s'agir d'une malabsorption post opératoire après éxérèse intestinale plus ou moins étendue (321, 322, 254) ; il peut s'agir de malabsorption par diarrhée chronique (186) ; il peut s'agir de malabsorption post radiothérapique ou après intoxication éthylique chronique. Le trouble magnésien sera encore aggravé si le sujet, ne pouvant pas s'alimenter normalement, est perfusé selon les techniques habituelles ou s'il existe une aspiration continue gastrique ou duodénale. Souvent l'hypomagnésémie est latente et ne peut être mise en évidence qu'en recourant à un dosage systématique. Dans d'autres cas par contre, elle comporte une riche traduction clinique dominée par des convulsions (313, 254) Dans le cas rapporté par PETERSEN (254) et dans celui rapporté par KLOTZ (186), à l'hypomagnésémie s'ajoutait une hypocalcémie. De toute façon l'administration d'un sel de magnésium par voie veineuse fait disparaitre les signes cliniques et normalise la magnésémie et éventuellement la calcémie.

Des hypomagnésémies par carence d'apport et d'absorption il faut rapprocher celles qui peuvent survenir en milieu chirurgical au cours des fistules digestives ou biliaires prolongées et lors des aspirations gastriques longtemps maintenues pendant lesquelles la déperdition de magnésium n'est pas négligeable puisqu'elle atteint 10 à 20 mg par litre de suc gastrique. L'apport liquidien et nutritif parentéral ne comble pas ce déficit (112) puisqu'il est en règle dépourvu, à tort, de sels magnésiens. L'hypomagnésémie résultante peut, ici encore, être latente ; elle peut aussi entrainer des signes d'hyperexcitabilité neuro-musculaire (313). La thérapeutique magnésienne fera rapidement disparaitre les troubles cliniques et biologiques.

- Hypomagnésémie et alcoolisme chronique -

Plusieurs auteurs ont mis en évidence une hypomagnésémie au cours du délirium trémens (108, 112, 216, 222, 321, 322). Elle varie en général de 17, 5 à 15 mg/l, et semble être d'autant plus accusée que la symptomatologie du délirium est plus grave. Une fois celui-ci guéri, la magnésémie se normalise spontanément sans aucun traitement magnésien. On sait cependant depuis longtemps que l'administration de sulfate de magnésie, jadis employé pour ses effets sédatifs, améliore dans une certaine mesure les symptômes présentés par ces malades. Les facteurs qui induisent l'hypomagnésémie ne sont pas encore connus avec certitude. Certains auteurs avaient même un moment pensé que le délirium tremens pouvait être la conséquence d'une carence magnésienne (298, 112).Ils fondaient leur hypothèse sur le fait que les symptomes cliniques de cette affection étaient très semblables à ceux présentés par les veaux expérimentalement carencés en magnésium. En réalité il n'est pas possible d'admettre cette hypothèse car d'une part la magnésémie se normalise spontanément au moment de la guérison du délirium (111), ce qui est incompatible avec un état de carence, et d'autre part l'hypomagnésémie, pour fréquente qu'elle soit au cours de ces états, n'en est pas moins inconstante (321, 322).

Au cours des cirrhoses éthyliques le taux de magnésium plasmatique est souvent diminué. Plusieurs études (321, 322, 297, 112) ont montré que la baisse de la magnésémie est d'autant plus prononcée que la cirrhose est plus grave, sans qu'il y ait cependant un rapport strict et constant entre le degré de l'hypomagnésémie et la gravité du processus cirrhotique (111). La diminution de la magnésémie, qui peut atteindre 13 ou 14 mg/litre est attribuée par STUTZMAN (297) à un déficit alimentaire prolongé associé à une mauvaise absorption

intestinale et à une excrétion urinaire exagérée pour un sujet carencé.

-Hypomagnésémie et diabète -

Plusieurs auteurs ont trouvé une hypomagnésémie (31, 51 , 222, 297) au cours de l'évolution de diabètes non compliqués traités par l'insuline, sauf cependant quand existe une insuffisance rénale qui empêche alors l'élimination urinaire du magnésium. Ici encore le degré de l'hypomagnésémie serait influencé par la gravité du diabète (297). L'arrêt transitoire de l'insulinothérapie augmenterait la magnésurie, mais sa reprise entrainerait très vite une rétention importante de magnésium.

Au cours de l'acidose diabétique en général et du coma diabétique en particulier, la magnésémie suit en règle une courbe comparable à celle de la kaliémie. Avant d'entreprendre le traitement le taux du magnésium sérique est en règle élevé, pouvant dépasser 24 mg/l. Pendant la conduite du traitement liquidien et insulinique, la magnésémie diminue fortement, et peut atteindre 7 mg/l (6, 30, 46, 47, 217, 321, 322). Ces modifications ne sont jamais, semble-t-il, accompagnées de symptômes cliniques. Ainsi au cours de toute acidose diabétique grave, il semble exister une déplétion globale de l'organisme en magnésium comme en potassium.L'existence initiale d'une kaliémie et d'une magnésémie élevée n'est pas incompatible avec une déplétion cellulaire et peut s'expliquer par l'hémoconcentration, par un trouble de l'élimination rénale et par un déplacement du potassium et du magnésium cellulaire vers les liquides extra-cellulaires (222). Par contre, sous l'influence du traitement, kaliémie et magnésémie s'abaissent en-dessous de la normale du fait de l'hémodilution, d'un transfert probable des deux cations vers la cellule et peut-être

aussi d'une fuite urinaire de ces deux cations (222).

- Hypomagnésémie, hyperparathyroïdisme et hypoparathyroïdisme -

L'hyperparathyroïdisme primitif par adénome parathyroïdien s'accompagne souvent d'hypomagnésémie (134,1,14).Celle-ci est parfois très accentuée (2,4 mg/l dans l'observation rapportée par HARMON)(134) et peut alors entrainer des convulsions (1, 134) uniquement curables par la magnésothérapie. Le bilan magnésien au cours de ces états est en règle négatif. Il semble exister en effet une perte exagérée de magnésium, en particulier urinaire. L'adénomectomie entraine la normalisation de la magnésémie avec diminution des éléminations fécale et urinaire (44, 306, 14).

A l'opposé une hypomagnésémie a aussi été signalée dans les hypopara-thyroïdismes primitifs (112 ter, 256 bis).

- Hypomagnésémie et hyperaldostéronisme -

Au cours de l'hyperaldostéronisme primitif le taux de magnésium plasmatique peut être abaissé, sans que cela soit toutefois constant. MADER et ISERI (214) en présentèrent le premier cas qui comportait par ailleurs une alcalose et une hypokaliémie. Plusieurs autres observations furent rapportées par HORTON et BIGLIERI (167). La magnésémie est en règle voisine de 17 mg/l et s'accompagne d'une hypermagnésurie avec hyperkaliurie. L'ablation de la tumeur normalise magnésémie et kaliémie d'une part, diminue magnésurie et kaliurie d'autre part. Magnésium et potassium varient donc ici aussi de façon parallèle.

- Les autres causes d'hypomagnésémie chez l'homme

La magnésémie des malades atteints de pancréatite aigüe est souvent abaissée (91, 321, 322) pouvant atteindre 9 à 10 mg/l sans aucun symptôme clinique. Un excès de magnésium a été retrouvé dans les tissus nécrotiques péritonéaux des sujets décédés, ce qui peut faire penser que des savons magnésiens insolubles peuvent s'y accumuler (321, 322). De toute façon le mécanisme de la baisse de la magnésémie reste obscur.

Une chute du magnésium plasmatique dans l'asthme a été signalée (105, 140, 267). 60% des asthmatiques en crise auraient une magnésémie basse selon HAURY (140). Ce phénomène reste mal expliqué (114). Quant aux succès obtenus dans le traitement des crises par le sulfate de magnésie (140, 317) il semble qu'il faille les mettre sur le compte du pouvoir dilatateur bronchique des sels de magnésium bien connu en expérimentation animale.

Des hypomagnésémies ont été rapportées au cours de certaines néphrites chroniques, en particulier de néphrites interstitielles. Elles s'accompagnaient alors souvent de spasmes musculaires ou de convulsions.

Une hypomagnésémie a été signalée au cours de certaines épilepsies essentielles sans qu'il soit toutefois possible de l'expliquer clairement : il peut en être de même au cours de certains états éclamptiques mais il est connu que chez la femme enceinte la magnésémie est souvent plus basse que normalement (129, 324, 333).

Une hypomagnésémie est possible au cours de certains troubles de l'ossification tels que la période de réparation des fractures ou les myélomes (327, 330). Cependant ce n'est pas là un fait constant.

Enfin on a cité une baisse du magnésium sérique après des traitements prolongés par les diurétiques (mercuriels et thiaziques), ainsi que par les stéroïdes surrénaux (222), lors des intoxications par la vitamine D, au cours du myxoedème (la baisse porte ici surtout sur le magnésium lié aux protéines) et à la phase terminale des leucémies.

Telles sont les principales affections humaines qui peuvent s'accompagner d'une baisse de la magnésémie. Il convient encore d'aborder le problème des déficits magnésiens primitifs, qu'ils comportent ou non une hypomagnésémie.

- Les déficits magnésiens primitifs chez l'homme -

Les déficits magnésiens primitifs représentent chez l'homme un ensemble encore confus où les incertitudes sont multiples. Les difficultés d'individualisation de ces états viennent du fait qu'ils sont difficiles à explorer par des méthodes simples. En effet l'investigation la plus facile à réaliser est le dosage du magnésium sérique, or on sait qu'il peut rester longtemps normal même si le déficit est important. Il faudrait donc avoir recours au dosage du magnésium cellulaire, en particulier musculaire, mais il ne peut être fait de façon courante. Le dosage du magnésium érythrocytaire est certes souvent intéressant mais il n'est pas indemne de toute critique. Toutes ces difficultés font que la connaissance des carences magnésiennes primitives reste encore élementaire et pourtant ces états semblent être bien plus fréquents qu'on ne le pense habituellement et de plus en plus on tend à élargir leur cadre

Très schématiquement et même arbitrairement on peut tenter de les classer en trois groupes, tout en reconnaissant d'ailleurs que cette classification est très fragile et très contestable.

- les déficits magnésiens essentiels avec hypomagnésémie,

- les déficits magnésiens essentiels normo-magnésémiques générateurs de syndromes de tétanie chronique améliorables par la magnésothérapie. C'est en fait aborder là le problème de la pathogénie magnésienne de la spasmophilie.

- les déficits magnésiens essentiels latents qui pour certains auteurs pourraient jouer un rôle important dans le déterminisme de certains syndromes vasculaires.

- Les déficits magnésiens essentiels avec hypomagnésémie -

Les hypomagnésémies essentielles semblent loin d'être rares (249, 250, 88, 229, 19). Elles peuvent rester asymptomatiques et sont alors de découverte fortuite à l'occasion d'un dosage systématique. Ailleurs elles se manifestent par des signes neuro-musculaires réalisant soit des convulsions (264) soit un syndrome de tétanie comparable à celui déterminé par l'hypocalcémie, soit enfin un tableau comparable à celui de la spasmophilie (85). Des troubles d'allure hystérique peuvent s'intégrer dans l'un ou l'autre des aspects précédents ou au contraire survenir isolément : il peut s'agir de lipothymie, d'hyperémotivité, de paresthésie, de céphalées, de vertiges, d'anxiété ou encore de manifestations viscérales multiples. Dans tous les cas la calcémie est normale mais la magnésémie est basse, inférieure à 17 mg/l. Le traitement magnésien en même temps qu'il normalise le magnésium sérique a les meilleurs effets sur la symptomatologie clinique.

- Les déficits magnésiens essentiels normomagnésémiques générateurs de syndromes de tétanie chronique.

A côté de ces formes, encore appelées "tétanies

hypomagnésémiques", il en est d'autres dont l'allure clinique est tout à fait comparable, et se confond avec celle de la tétanie chronique constitutionnelle mais où le taux de la magnésémie est normale ou à peine abaissée. Pour certains auteurs, en particulier ROSSELLE (266) et DURLACH (88, 89), l'étude statistique des magnésémies des spasmophiles, suffit à asseoir le trouble magnésien. D'ailleurs cette notion serait confirmée selon DURLACH (87), par la baisse du magnésium érythrocytaire (60,25 mg/1 au lieu de 66,41 mg/1), plus constante que celle du magnésium plasmatique. Le déficit magnésien dans la spasmophilie serait encore étayé par l'efficacité des sels de magnésium sur la symptomatologie tant clinique qu'électrique dans la plus grande partie des cas (Plus de 60 %).

En définitive il est tentant de voir dans la tétanie hypomagnésémique et dans la spasmophilie deux variantes d'un même processus pathologique, à partir du moment où elles sont toutes deux mises sur le compte d'une carence magnésienne. Le problème est alors celui de proposer une explication physiopathologique. S'agit-il d'une carence d'apport ? C'est peu probable. S'agit-il d'un défaut d'absorption sélectif portant sur le magnésium ? Ne s'agit-il pas surtout d'un trouble de la répartition du magnésium entre le milieu extra-cellulaire etle milieu intra-cellulaire ? Les accidents rencontrés peuvent très bien être le fait d'un appauvrissement des tissus en ce cation que les cellules de certains sujets sont incapables de fixer

correctement. Il pourrait ainsi s'installer des carences magnésiennes, inapparentes dans le sérum, mais que la mesure du magnésium musculaire serait susceptible de mettre en évidence (85, 213). L'action souvent lente du traitement pourrait militer en faveur de cette conception puisque tout se passe comme si une grande quantité de magnésium était nécessaire pour forcer la cellule.

- Les déficits magnésiens essentiels latents -

Aborder le problème des déficits magnésiens essentiels latents c'est envisager les aspects les plus incertains et les plus hypothétiques de la pathologie du magnésium chez l'homme. Nos connaissances dans ce domaine sont des plus modestes et ne reposent encore que sur des constatations et des investigations très fragmentaires. De plus en plus nombreux sont cependant les auteurs qui pensent que les carences magnésiennes latentes sont relativement fréquentes et que ces carences sont essentiellement alimentaires. SEELIG (275) dans un travail très important a tenté de préciser les besoins minimums de l'homme en magnésium et les besoins optimums. Pour lui tout régime qui n'apporte pas un minimum de 6 mg par kilog et par jour de magnésium, est susceptible d'entrainer à la longue un état de carence magnésienne, même si l'absorption intestinale se fait normalement. La déplétion ainsi entrainée est essentiellement tissulaire,

ce qui explique l'impossibilité de la déceler par les seuls dosages sériques.La pratique de bilans magnésiens, se révélant négatifs, permettrait par contre de l'affirmer.

Ce déficit magnésien latent par carence spontanée d'apport non seulement serait loin d'être rare mais encore serait susceptible d'entrainer des désordres viscéraux, essentiellement vasculaires. SEELIG (275) est en effet frappé par le fait que le sujet asiatique dont le régime alimentaire est très riche en magnésium, est rarement atteint de maladie cardio-vasculaire, alors que ce type d'affection est très répandu chez l'occidental dont précisément le régime alimentaire est très pauvre en magnésium puisqu'il en contient le plus souvent bien moins de 6 mg par kilog et par jour. Il est difficile, pour cet auteur de ne pas faire une corrélation entre ces deux phénomènes. Cette hypothèse est partagée par d'autres observateurs qui sont aussi tentés de voir dans le déficit magnésien un facteur étiologique possible de l'artériosclérose (151, 277).

Cette hypothèse est corroborée par certaines expérimentations animales : de jeunes rats soumis à un régime favorisant l'athérome mais contenant un taux normal de magnésium développent cependant un syndrome de carence magnésienne (hyperexcitabilité, hypomagnésémie, troubles trophiques, dépôts de calcium dans les reins) (152, 318, 319). Si

on augmente de 4 à 8 fois le magnésium alimentaire d'une part les troubles de carence magnésienne n'apparaissent pas, et d'autre part le développement de l'athérome aortique expérimental semble être contrarié. La cholestérolémie cependant reste élevée. SELYE (276) a montré qu'en administrant à des rats du chlorure de magnésium, on empêche l'apparition de l'artériosclérose et de la néphrocalcinose expérimentales provoquées par le déhydrotachystérol.

Récemment J. DURLACH (86) a rapporté le cas d'une femme atteinte de phlébites récidivantes des membres inférieures induites, semble-t-il , par un déficit magnésien cellulaire latent et où l'effet du traitement prolongé par les sels de magnésium a été spectaculaire.

En définitive ces carences magnésiennes latentes, par leur grande fréquence éventuelle, par leur rôle possible dans le déterminisme de certaines maladies vasculaires, sont susceptibles de revêtir dans l'avenir un grand intérêt théorique et pratique si les travaux futurs confirment les faits que nous ne faisons actuellement qu'entrevoir.

CHAPITRE VII

LES HYPERMAGNESEMIES EN PATHOLOGIE HUMAINE

Les hypermagnésémies sont plus rarement rencontrées que les hypomagnésémies en pathologie humaine. Elles se voient essentiellement au cours des néphrites chroniques.

Hypermagnésémie et néphrites chroniques -

De nombreux auteurs ont insisté sur l'existence d'une hypermagnésémie au cours de certaines néphrites chroniques (16, 324, 158, 323, 41, 141). Ce phénomène a cependant été nié par certains (77, 106). DEROT et PIGNARD (78) ont insisté sur son inconstance. MAURAT (222) a étudié dans le service du Professeur HAMBURGER à l'hôpital Necker le taux du magnésium plasmatique de 55 malades atteints de néphrites chroniques, (31 glomérulo-néphrites chroniques, 11 néphrites interstitielles, 7 néphro-angiosclérose malignes, 5 reins polykystiques, une aplasie rénale congénitale). 47 de ces patients ont une magnésémie supérieure à 2 mEq/l (24 mg/l). Parmi ceux-ci 24 présentent un taux de magnésium sérique supérieur ou égal à 30 mg/l (2,5 mEq/l). Dans 8 cas seulement la magnésémie est normale (inférieure à 2 mEq/l).

MAURAT remarque que l'augmentation du magnésium plasmatique est un assez fidèle témoin de l'intensité du déficit fonctionnel rénal. Cependant l'existence de troubles digestifs peut en la faisant chuter, masquer cette hypermagnésémie. Il a d'autre part été montré (262) que l'hypermagnésémie est constante lorsque la clearance glomérulaire est inférieure à 30 cc/min. Pour certains (287) l'augmentation du magnésium globulaire serait plus fréquente ou plus précoce que celle du magnésium sérique. L'hypermagnésémie n'est susceptible de diminuer ou de disparaitre que dans une seule circonstance : si, grâce à un traitement anti-infectieux, urologique ou cardio-vasculaire, le fonctionnement rénal s'améliore. Par contre elle persiste inchangée quand la baisse du taux de l'urée sanguine est sous la seule dépendance d'une restriction des apports alimentaires en protéines, sans amélioration correspondante de la fonction rénale (222).

Au cours des insuffisances rénales chroniques sévères l'hypermagnésémie coïncide en règle avec une hypocalcémie atteignant en moyenne 70 à 80 mg/l. Elle coïncide avec une hyperkaliémie. Il n'y a en règle jamais d'hyperkaliémie quand la magnésémie reste normale. Une hypermagnésémie déjà notable, avoisinant 30 mg/l, s'accompagne inconstamment d'hyperkaliémie. Ce n'est qu'au-dessus d'un taux de magnésium plasmatique de 30 mg/l que l'on peut observer une hyperkaliémie dangereuse : cependant celle-ci est loin

d'être constante. La stabilité du taux de l'hypermagnésémie s'oppose aux variations brusques et imprévisibles du taux de potassium plasmatique.

L'augmentation de la magnésémie n'atteint en règle pas des taux susceptibles d'entrainer les manifestations cliniques de l'intoxication magnésienne. Toutefois un traitement intempestif par les sels de magnésium en injection intra-veineuse ou même par voie digestive peut précipiter l'apparition d'un état comateux (159, 103, 222).

Hypermagnésémie et néphrites aigües oligo-anuriques -

Le magnésium plasmatique au cours des insuffisances rénales aigües avec anurie, a été étudié à plusieurs reprises (323, 78, 218, 45, 222). Quelle qu'en soit l'étiologie, après 3 à 4 jours d'anurie, la magnésémie augmente progressivement pour atteindre, voire dépasser, 40 mg/l.

L'hyperkaliémie est fréquemment associée, mais ce n'est pas un fait constant. De toute façon elle est proportionnellement moins augmentée que la magnésémie. Celle-ci s'élève d'autant plus que l'anurie se prolonge, mais elle atteint à un moment donné un maximum qui restera immuable en plateau, jusqu'à la mort ou la reprise de la diurèse. Quand celle-ci s'installe, le taux de magnésium plasmatique diminue (sauf si

persiste une insuffisance rénale). La magnésémie revient à un niveau normal en 3 à 10 jours en moyenne et souvent plus rapidement que ne le fait l'azotémie. Une hypomagnésémie transitoire n'est alors pas rare mais reste asymptomatique.

En définitive, dans les néphrites aigües comme dans les néphrites chroniques le taux du magnésium plasmatique est étroitement lié au fonctionnement rénal et la magnésémie souvent très élevée au cours des anuries, ne constitue donc pas en elle-même un élément de gravité.

Les autres causes d'hypermagnésémie -

Une hypermagnésémie peut se rencontrer dans d'autres affections, en particulier au cours des insuffisances surrénales. DAVANZO et Coll. (70) ont ainsi observé une élévation du magnésium plasmatique qui s'est normalisé sous l'influence du traitement substitutif. HILLS et Coll. (156) ont fait la même constatation. Par contre BECKER et HAMANN (16), TIBBETTS et AUB (307) ainsi que MAURAT (222) n'ont retrouvé aucune modification de la magnésémie dans les maladies d'Addison qu'ils ont étudiées.

Nous ne ferons que citer les hypermagnésémies d'origine thérapeutique après administration intra-veineuse de fortes quantités de magnésium, qui parfois peuvent avoir un effet

dépresseur central. Il est intéressant à cet égard de citer l'observation rapportée par BRADY et coll. (34) et relatant une intoxication magnésienne majeure chez un prématuré : une femme enceinte présente au 3e mois de la grossesse des symptômes d'éclampsie. Elle reçoit entre autres thérapeutiques du sulfate de magnésie : 3 g par voie intra-veineuse, puis 6 g par voie intra-musculaire, puis 2 g par voie intra-veineuse respectivement 3 heures et demie, 2 heures et demie, et une demi-heure avant l'accouchement. L'enfant à la naissance pèse 1,6 kg, est apnéique, cyanosé et inerte. Le test d'Apgar à une minute est à 2. Dans les minutes et heures qui suivent, l'enfant reste très inquiétant et il doit être ventilé artificiellement : sa magnésémie est alors à 180 mg/l. Une exsanguino-transfusion est entreprise à la 20e heure. Après passage de 280 ml de sang l'enfant commence à bouger, puis à crier, puis à respirer spontanément. La magnésémie demande cependant plusieurs jours pour se normaliser. A l'âge de 6 mois le nourrisson va très bien et se développe normalement.

CHAPITRE VIII

LA REGULATION DU METABOLISME DU MAGNESIUM

Les facteurs qui contrôlent l'homéostase du magnésium restent très mal connus. Deux influences régulatrices sont certaines : celle du tube digestif sur laquelle nous ne reviendrons pas, et celle du rein. Les glandes endocrines et tout particulièrement les parathyroïdes jouent à n'en pas douter, un rôle primordial, mais nos connaissances sont sur ce sujet encore très rudimentaires. D'autres éléments, tels l'équilibre acido-basique, telles les variations de certains électrolytes, interviennent encore mais selon des modalités qui en grande partie nous échappent.

Le rein et le métabolisme du magnésium -

Le rôle du rein dans la régulation du métabolisme du magnésium est essentiel. Soumis à un régime normalement équilibré, un sujet adulte élimine en moyenne 100 mg de magnésium dans ses urines (198,323). L'augmentation de l'apport de magnésium entraîne rapidement une augmentation de son élimination urinaire, tandis que la concentration plasmatique du cation reste inchangée (159,206). Inversement si l'apport ou l'absorption du magnésium diminue, la magnésurie baisse. Cependant si l'apport est nul elle ne descend pas au-dessous d'un certain taux. Cette magnésurie minima obligatoire semble être de l'ordre de 12 à 25 mg par jour chez l'adulte (107). Chez l'insuffisant rénal cette excrétion obligatoire n'est plus assurée et une hypermagnésémie s'installe.

Le mécanisme de l'excrétion rénale du magnésium comporte encore des inconnues. On sait avec certitude qu'il existe une

filtration glomérulaire du cation suivie d'une réabsorption tubulaire. L'existence d'une sécrétion tubulaire a longtemps été discutée. La fraction ultra-filtrable du magnésium plasmatique après avoir franchi la membrane glomérulaire est ensuite réabsorbée en grande partie par l'épithélium tubulaire. Le taux de la réabsorption tubulaire est voisin de 97 %. La possibilité d'une excrétion tubulaire du magnésium a été évoquée par BIETER (21) et HIRSCHFELDER (159). Plusieurs travaux ultérieurs ont donné à penser qu'elle existait bien réellement (94, 118, 238). Par contre RAYNAUD, à la lumière de travaux récents la nie : le magnésium urinaire serait ainsi purement d'origine glomérulaire.

Les diurétiques mercuriels (217) et thiaziques (261, 288) ainsi que le chlorure d'ammonium (305) augmentent la magnésurie, non pas semble-t-il en modifiant le taux de filtration du cation, mais en diminuant sa réabsorption tubulaire.

Les glandes endocrines et le métabolisme du magnésium

Le rôle des glandes endocrines dans l'homéostase du magnésium est mal connu. Dans l'état actuel de nos connaissances il semble cependant que ce soit les parathyroïdes qui tiennent la place la plus importante.

- le rôle des glandes parathyroïdes

Nombreuses sont les constatations (126, 273, 52, 324, 44, 306, 202) qui prouvent l'action des parathyroïdes sur le métabolisme du magnésium. Il existe cependant des discordances dans les résultats observés ; ce qui tendrait à montrer que les effets de l'activité de ces glandes ne sont pas simples et qu'ils sont susceptibles de varier selon les conditions expérimentales pathologiques ou physiologiques.

Chez l'animal (335, 90) l'injection de parathormone détermine une élévation discrète et transitoire mais constante de la magnésémie, sans modification du magnésium musculaire et osseux.

Chez le nourrisson, DAVIS (71) a montré que l'injection de parathormone est susceptible d'élever la magnésémie en même temps qu'elle diminue la magnésurie.

Ces faits semblent apparemment en contradiction avec ceux observés au cours des hyperparathyroïdies par adénome (134, 1,14). Il existe lors de ces affections une diminution inconstante du magnésium sérique et une hypermagnésurie avec un bilan magnésien négatif. La parathyroïdectomie diminue rapidement l'élimination urinaire de magnésium et positive fortement le bilan magnésien. La magnésémie déjà parfois un peu basse avant l'intervention, baisse encore plus après et ce n'est qu'après plusieurs jours qu'elle se normalisera définitivement. Ces constatations ont été confirmées par de nombreux auteurs (14, 257, 1, 44, 306, 249, 250).

En réalité les constatations faites, dans les expérimentations animales d'une part et au cours des adénomes parathyroïdiens d'autre part, semblent moins contradictoires si on les replace chacune dans leur contexte métabolique particulier. Chez l'animal en effet on ne réalise que des perturbations biologiques de courte durée et de faible intensité ; tandis que dans l'adénome hyperparathyroïdien est réalisée une endocrinopathie d'évolution beaucoup plus prolongée et dont les boulversements sont plus profonds. L'hyperfonctionnement parathyroïdien prolongé entraîne ainsi une intense résorption osseuse (14, 257, 1, 44, 306, 249, 250). Les électrolytes qui entrent dans la composition du cristal osseux et de la zone péricristalline dont on sait la richesse en magnésium, vont quitter l'os et devront être éliminés en grande quantité par les urines. Ceci peut expliquer que l'hypomagnésémie ne soit pas constante. Après l'adénomectomie, l'ostéolyse s'interrompt et le squelette va attirer fortement tous les minéraux qui lui sont nécessaires pour s'ossifier. Les grandes quantités de calcium et de magnésium captés dans le sang vont réduire, tout au moins de façon transitoire, la calcémie aussi bien que la magnésémie, mais parfois de façon suffisante pour induire des manifestations tétaniques (dont il est difficile de savoir s'il faut les rattacher à l'hypocalcémie ou à la seule hypomagnésémie).

Une fois le squelette reminéralisé, la magnésémie se normalise. Ainsi donc l'hypomagnésémie au cours des hyperparathyroïdismes peut se voir dans deux circonstances : au cours de l'ostéolyse avec pertes magnésiées urinaires importantes, et au cours des hyperfixations du magnésium sur un squelette déminéralisé après l'adénomectomie (249, 250).

En conclusion, on peut dire, à la lumière des travaux de WOODS (335) chez le rat et de DAVIS (71) chez un nourrisson, que la parathormone diminue l'excrétion rénale de magnésium et tend à élever la magnésémie. Si cependant l'élimination urinaire de ce cation est augmentée et si la magnésémie peut être abaissée dans les adénomes parathyroïdiens, c'est qu'il existe alors une résorption osseuse massive qui impose l'élimination urinaire de grandes quantités de magnésium. Ainsi suivant les conditions cliniques ou expérimentales, la parathormone est susceptible de faire prédominer ses effets sur le rein ou le squelette (222).

Si les glandes parathyroïdes tiennent une place de premier plan dans la régulation du métabolisme magnésien, il y a tout lieu de penser qu'à l'opposé l'état du magnésium de l'organisme influence dans une certaine mesure la sécrétion de la parathormone. Expérimentalement chez le rat carencé en magnésium, se développe une hyperparathyroïdie secondaire qui diminue l'excrétion urinaire du calcium et du magnésium, et augmente la phosphaturie. Ces faits ne sont pas retrouvés avec autant de netteté chez d'autres animaux et chez l'homme, mais ils y sont cependant probables.

Enfin on peut penser que les parathyroïdes jouent un rôle de premier plan pour régler les interactions qui existent entre le métabolisme du magnésium et celui du calcium. Nous reviendrons en détail sur ce point.

- Les cortico-surrénales

Le rôle joué par les cortico-surrénales dans l'homéostase du magnésium est certain, mais il est encore à peine connu. Une hypermagnésémie a été inconstamment retrouvée au cours des insuffisances surrénales (70) ainsi que chez l'animal surrénalectomisé (157, 338). MADER et ISERI (214) ont trouvé que le taux du magnésium plasmatique était diminué au cours d'un adénome surrénalien avec hypersécrétion d'aldostérone. En 1962 HORTON et BIGLIERI (167) ont montré que dans l'hyperaldostéronisme primaire l'excrétion urinaire et la clearance du magnésium étaient augmentées sans que l'hypomagnésémie soit constante. Ces modifications disparaissent après ablation de la tumeur. Par ailleurs quand ces auteurs administrent des spironolactones à un sujet porteur d'un hyperaldostéronisme, la chute du magnésium urinaire est immédiate, comme l'est celle du potassium. Quand ils donnent enfin de l'aldostérone à un sujet bilatéralement surrénalectomisé, il s'ensuit une élévation immédiate du magnésium et du potassium urinaire. Il existe donc une similitude d'action de l'aldostérone sur l'élimination rénale de ces deux cations. Les résultats de ces diverses investigations font penser que les anomalies du métabolisme du magnésium retrouvées au cours de certaines maladies d'Addison sont largement dues au déficit en aldostérone.

En conclusion on peut dire que l'aldostérone favorise l'élimination urinaire du magnésium et la baisse de son taux plasmatique. MAURAT (222) a noté qu'il pouvait en être de même après des traitements prolongés par les stéroïdes surrénaux.

- L'hypophyse

L'influence de l'hypophyse sur le métabolisme du magnésium est discutable et les résultats des investigations expérimentales varient avec les espèces (141, 82). Chez l'homme le taux du magnésium plasmatique a été trouvé normal dans presque toutes les affections de la glande pituitaire, (27, 307). Cependant VON NIDA (245) a noté une hypermagnésémie lors d'un adénome basophile de l'hypophyse. PARLIER et coll. (249, 250) soutiennent qu'au cours

de l'acromégalie, la magnésémie est souvent un peu basse et la magnésurie élevée. HANA et coll. (132) pensent que l'hormone de croissance humaine entraîne une augmentation de l'absorption du calcium et du magnésium par l'intestin, une augmentation de l'élimination urinaire de ces deux électrolytes, une diminution de la magnésémie et une certaine élévation de la calcémie. Ces effets sont voisins de ceux provoqués par la vitamine D.

L'effet de l'A.C.T.H. a été discuté. Certains ont soutenu (143) qu'il diminuait l'excrétion urinaire du magnésium. HILLS (156) par contre pense qu'il ne l'affecte en rien.

- La thyroïde

Le rôle de la glande thyroïde sur le métabolisme magnésien reste confus. La magnésémie lors des dysfonctionnements thyroïdiens est souvent normale (27, 324). Cependant (290, 291, 292, 81) il existe des modifications du rapport existant entre les différentes fractions sériques du cation. Dans l'hyperthyroïdie le magnésium lié aux protéines est augmenté aux dépens du magnésium ultrafiltrable. Inversement dans le myxoedème le magnésium ultrafiltrable est augmenté et il peut même atteindre 100 %. Dans les deux cas le traitement normalise ces anomalies. Toutefois plusieurs auteurs ont nié l'existence de ces modifications (24, 63, 181, 279).

Récemment des modifications globales de la magnésémie ont été rapportées au cours des anomalies de fonctionnement de la glande thyroïde. JONES et coll. (177) ont étudié le métabolisme du magnésium dans huit hyperthyroïdies et huit hypothyroïdies. Les hyperthyroïdiens présentaient une magnésémie basse avec magnésurie élevée. Leur magnésium échangeable et leur magnésium cellulaire étaient normaux. Les hypothyroïdiens avaient une hypermagnésémie avec diminution de la magnésurie. Le magnésium fécal, le magnésium échangeable et le magnésium cellulaire étaient diminués.

Le traitement hormonal fit disparaître toutes ces anomalies sauf la diminution du magnésium échangeable qui persista chez huit sujets. Une étude faite par KOBAYASHI (189) a abouti aux mêmes conclusions. JONES (177) pense qu'il existe dans les dysfonctionnements thyroïdiens un trouble du transfert du magnésium. Certains auteurs ont pensé (81, 290, 180, 332) que le magnésium pourrait avoir une action inhibitrice à l'égard de l'hormone thyroïdienne.

- Les glandes génitales

Les glandes génitales interviennent dans la régulation de la magnésémie. Il a en effet été montré que son taux pouvait être modifié au cours de la grossesse (129, 324, 333). Pour la plupart des auteurs la magnésémie y est basse et le demeure ensuite pendant les trois premiers mois de la lactation. Ces modifications sont parallèles à celles de la calcémie. Il y aurait élévation de la fraction ultrafiltrable des deux cations. La baisse du magnésium total s'expliquerait par son passage chez le foetus ou dans le lait.

- Le pancréas exocrine

Le rôle du pancréas exocrine a été l'objet de plusieurs travaux. Il n'y a pas de modification de la magnésémie au cours du choc insulinique chez l'homme (123, 130). Par contre il existe une chute plus ou moins importante du magnésium plasmatique lors de l'injection d'insuline et de glucose chez le lapin. On peut l'expliquer par la fuite du magnésium vers les cellules où il est indispensable pour l'utilisation du glucose.

- La vitamine D

A la suite des travaux de MEINTZER & coll. (224), de HANNA et coll. (131), de MILLER et coll. (232) et de RICHARDSON et WELT (260) on peut dire que la vitamine D exagère la positivité des bilans magnésiens en augmentant l'absorption intestinale du magnésium. Elle augmente aussi son élimination urinaire si les apports sont élevés mais ne la modifie pas s'ils sont faibles. Elle diminue enfin légèrement la magnésémie. Il faut donc en conclure, puisque le bilan est très positif, qu'elle favorise le transfert intra-cellulaire du magnésium.

- L'équilibre acido-basique

L'influence des variations de l'équilibre acido-basique sur les mouvements du magnésium de l'organisme a été peu étudié. Il semble cependant exister (222) une légère augmentation du magnésium plasmatique au cours de l'acidose respiratoire non compensée. Il revient à la normale lors de la reventilation. Par contre il ne parait pas y avoir de grandes modifications de la répartition du magnésium lors de l'alcalose et de l'acidose métabolique, non plus que dans l'alcalose respiratoire.

Telles sont nos connaissances actuelles sur les éléments qui règlent les mouvements du magnésium dans l'organisme. L'intestin et le rein y tiennent une place de choix. Les glandes parathyroïdes représentent, semble-t-il, un élément de contrôle primordial. Mais il faut reconnaître que ces connaissances sont encore rudimentaires et en particulier nous ignorons à peu près tout sur ce qui règle le transfert proprement cellulaire du cation.

CHAPITRE IX

ES RELATIONS ENTRE LE METABOLISME DU MAGNESIUM ET CELUI DU CALCIUM

1- Les interrelations magnéso-calciques

De nombreuses constatations permettent d'affirmer l'existence de relations très étroites entre le métabolisme du magnésium et celui du calcium. Déjà en 1909 MENDEL et BENEDICT (227) avaient montré que l'injection de grandes quantités de calcium augmentait l'excrétion de magnésium et pouvait créer à la longue un déficit magnésien. Si une carence d'apport en magnésium était surajoutée (59) les signes déficitaires se trouvaient exagérés et la magnésémie chutait. D'autres auteurs (93, 222, 249, 250) ont confirmé l'apparition chez l'animal et chez l'homme d'une hypomagnésémie au cours des hypercalcémies provoquées par perfusions calciques, avec augmentation simultanée de la magnésurie, de la calciurie et de la phosphatémie (249, 250). A l'opposé nous savons qu'une perfusion de sels de magnésium entraîne dans les jours qui suivent, si le fonctionnement rénal est normal, une élévation de la magnésurie mais aussi de la calciurie avec diminution simultanée de la calcémie et de la phosphatémie. Pour expliquer ces faits on peut penser qu'il existe un phénomène de compétition entre le calcium et le magnésium. Le siège de cette compétition est d'ailleurs peut-être double, plasmatique et tubulaire. D'une part en effet, comme le suggère MAURAT (222), magnésium et calcium pourraient entrer en compétition pour se lier aux protéines. Si en effet la valeur d'un des deux cations augmente, sa forme liée aux protéines pourrait s'accroître aux dépens de la fraction liée de l'autre cation. La diminution de celle-ci entraînerait alors une élévation transitoire de la fraction ultrafiltrable correspondante et favoriserait son élimination rénale.

D'autre part, magnésium et calcium pourraient entrer en compétition au niveau du tubule rénal où la réabsorption de l'un de ces cations s'accomplirait d'autant mieux que l'autre serait en plus faible quantité. On peut en effet imaginer que lorsque le magnésium ou le calcium se trouvent en excès dans le filtrat glomérulaire, il est non seulement éliminé en abondance dans les urines, mais que l'encombrement réalisé dans le système tubulaire de réabsorption par l'un de ces électrolytes empêche du même coup la réabsorption de l'autre (249, 250). Si l'existence d'une compétition entre calcium et magnésium est en définitive tout à fait vraisemblable au niveau plasmatique comme au niveau rénal, il n'est pas interdit de penser non plus que les glandes parathyroïdes puissent jouer un rôle de première importance dans les phénomènes que nous avons rapportés, leur stimulation ou leur inhibition pouvant très bien être induite par les modifications de la calcémie ou de la magnésémie.

2- Déficits magnésiens et troubles du métabolisme calcique

Au cours des carences magnésiennes expérimentales on a pu, dans diverses conditions, observer des modifications de la calcémie. Ainsi chez le rat la carence expérimentale en magnésium (212, 211) entraîne une hypercalcémie avec hypophosphatémie et augmentation de la clearance des phosphates. Chez le veau, il en va tout autrement. SMITH (283) et LARVOR (196) nous l'avons vu, réalisent chez ces animaux un état de carence magnésienne en les nourrissant exclusivement avec du lait. Dans la plupart des cas ces états comportent une hypocalcémie importante avec des accès tétaniques graves. L'administration de magnésium normalise la calcémie aussi bien que la magnésémie.

Chez l'homme plusieurs publications font état d'une hypocalcémie au cours des carences magnésiennes. FLETCHER et coll. (109) en 1960, HANNA et coll. (133) la même année, puis BALINT et coll. (11) en 1961 ont chacun publié un cas de malabsorption digestive avec hypomagnésémie et hypocalcémie. PETERSEN (254) enfin

en 1963 a publié un cas de carence magnésienne par malabsorption s'accompagnant d'une forte hypocalcémie avec tétanie, uniquement curable par la magnésothérapie. KLOTZ et coll. (186) ont rapporté une observation semblable en 1966. Nous verrons que chez l'enfant certains déficits magnésiens s'accompagnent aussi d'hypocalcémie (251, 270, 116, 71, 58, 81 bis).

L'interprétation physio-pathologique des modifications de la calcémie.

L'interprétation physio-pathologique des modifications de la calcémie lors d'hypomagnésémies est difficile à échaffauder, et cela d'autant plus que le comportement des différentes espèces animales ne semble pas être rigoureusement identique.

- Chez le rat

Chez le rat MAC INTYRE (211) considère que l'hypercalcémie est le fait d'une réaction hyperparathyroïdienne secondaire à la carence magnésienne. Cet auteur pense en effet que chez cet animal c'est essentiellement la parathormone qui règle l'homéostase du magnésium et que la sécrétion de cette hormone varie avec le taux de la magnésémie. Ainsi toute élévation de la magnésémie inhibe la sécrétion de parathormone, ce qui augmente la magnésurie et partant fait diminuer le magnésium sérique. A l'opposé une chute de la magnésémie stimule la production de parathormone qui entraîne à son tour une hypercalcémie, une hypophosphatémie et une hyperphosphaturie, mais aussi une diminution de l'élimination urinaire de magnésium. Le rôle des parathyroïdes dans la régulation du métabolisme magnésien est encore confirmé par le fait que chez le rat parathyroïdectomisé, la magnésémie baisse, quoique moins nettement que la calcémie.

- Chez le veau et chez l'homme

Si chez le rat le comportement parathyroïdien explique assez bien les modifications de la calcémie consécutive à un trouble magnésien, il n'en est pas de même dans d'autres espèces animales et tout particulièrement chez le veau et chez l'homme.

Dans ces deux espèces en effet une carence magnésienne peut entraîner une modification de la calcémie, mais celle-ci se fait alors dans le sens, non d'une hypercalcémie, mais d'une hypocalcémie. L'explication physio-pathologique en est difficile à fournir et il est vraisamblable qu'interviennent plusieurs phénomènes complexes. Nous étudierons successivement les relations qui existent entre magnésium et calcium au niveau de l'intestin, puis et surtout au niveau de l'os. Nous tenterons enfin de dégager la place éventuelle qui revient à l'hormone parathyroïdienne dans le déterminisme de ces faits.

L'absorption du magnésium et du calcium dans l'intestin

On a longtemps pensé que l'absorption intestinale du calcium et du magnésium se faisait grâce à un même système de transfert et que de ce fait il y avait compétition permanente entre l'absorption de l'un et de l'autre cation et que par conséquent une forte concentration de l'un de ces deux éléments dans la lumière intestinale diminuait l'absorption de l'autre et vice versa. Il semble effectivement qu'il en soit bien ainsi chez l'animal et en particulier chez le veau comme le soutient SMITH (283). Par contre il n'en va pas du tout de même chez l'homme, comme on le crut longtemps. PETERSEN (254) et A. BRISCOE (38) ont en effet montré que si un régime est pauvre en magnésium, l'absorption intestinale et du magnésium et du calcium est faible. Si on augmente le magnésium alimentaire il s'ensuit immédiatement une augmentation de l'absorption intestinale des deux cations qui va alors permettre à la magnésémie et à la calcémie de s'élever progressivement. La calciurie et la magnésurie pourront même augmenter mais légèrement, de telle façon qu'il y a toujours une rétention nette des deux métaux, d'ailleurs plus importante pour le calcium que pour le magnésium.

En conclusion, on peut dire que chez l'homme, contrairement à ce qui se passe chez l'animal, la carence d'apport en magnésium diminue l'absorption intestinale du calcium et que celle-ci augmente dès qu'est ajoutée une supplémentation magnésienne qui en définitive permet la rétention nette des deux cations dans l'organisme.

Les interrelations du magnésium et du calcium dans l'os

Il y a tout lieu de penser que c'est au niveau de l'os que les interrelations entre magnésium et calcium sont les plus importantes et il semble bien que ce sont surtout les mouvements intervenant à ce niveau qui expliquent pour la plus grande part, les anomalies calciques rencontrées au cours des déficits magnésiens du veau et de l'homme.

Le magnésium osseux du sujet normal est fixé à la surface des cristaux d'hydroxyapatite. Il est très labile et peut rapidement suppléer aux besoins de l'organisme. Un équilibre s'établit d'ailleurs entre le magnésium de l'os et celui du milieu extracellulaire, ce qui permet aux variations du magnésium plasmatique d'être rapidement compensées. Toutefois une carence prolongée en magnésium peut épuiser la réserve osseuse et la magnésémie ne pourra plus alors être maintenue normale.

Il existe entre le magnésium et le calcium osseux un rapport assez constant qui est normalement voisin de 1/50. Si cependant l'os perd à un moment donné du magnésium, il s'enrichira en calcium, sans que le magnésium des tissus mous soit modifié. A l'opposé si l'os perd du calcium, comme c'est le cas au cours du rachitisme, il s'enrichira en magnésium (222).

Le rôle de l'os dans le déterminisme de l'hypocalcémie des carences magnésiennes apparaît alors plus clairement. Le déficit magnésien voit à un moment donné baisser le taux du magnésium des espaces extra-cellulaires ; pour le restaurer il se produit un appel de magnésium osseux ; mais celui-ci à la longue ne pourra qu'imparfaitement corriger l'hypomagnésémie. La place laissée libre par le magnésium dans l'os est rapidement prise par du calcium qui s'y fixe énergiquement et il y a concomitemment diminution du pool calcique osseux échangeable tandis que la teneur de l'os en calcium augmente. Ce processus va au bout d'un certain temps faire baisser la calcémie. Cette théorie est tout à fait en accord avec les observations cliniques et expérimentales.

LARVOR (196) a effectivement montré qu'il existait chez le veau hypocalcémique carencé en magnésium une augmentation de la teneur osseuse en calcium et une baisse importante du pool calcique. Cette dernière constatation a été aussi faite chez l'homme par PETERSEN (254).

Dès qu'on administre du magnésium, son taux extra-cellulaire va s'élever et le cation pourra aller se fixer sur l'os d'où il libèrera le calcium qui y était fixé à sa place. Celui-ci en regagnant les espaces extra-cellulaires fait remonter la calcémie.

Il est donc certain que le métabolisme du magnésium est susceptible de retentir sur celui du calcium au point même d'en perturber gravement la régulation. Les reins, l'intestin et surtout l'os sont les localisations où les interactions magnéso-calciques semblent les plus étroites, mais on peut penser qu'elles ne sont pas les seules et il ne serait pas impossible que tous les niveaux cellulaires puissent être intéressés à des degrés divers.

Le rôle des parathyroïdes

Plusieurs arguments permettent de penser que le fonctionnement parathyroïdien est modifié au cours des déficits en magnésium. Déjà pour Mac INTYRE (211) la magnésémie, comme la calcémie, régularise la sécrétion des parathyroïdes du rat, expliquant chez lui l'hyper-calcémie des carences magnésiennes. Chez le veau et chez l'homme les phénomènes sont plus complexes à interpréter car l'hypomagnésémie y induit une hypocalcémie. On pourrait donc se demander si, contrairement à ce qui se passe chez les rongeurs, le déficit magnésien n'induit pas sur ces terrains un hypoparathyroïdisme réactionnel. Cette hypothèse doit être éliminée car, d'une part il n'existe aucun autre critère biologique d'hypoparathyroïdisme que l'hypocalcémie et d'autre part sous l'influence de la parathormone la réponse est voisine de celle d'un sujet témoin.

Le fonctionnement parathyroïdien serait-il normal ? Mais alors pourquoi la calcémie ne peut-elle être normalisée ? Nous pensons pour notre part que comme chez le rat l'hypomagnésémie va de pair avec un hyperfonctionnement parathyroïdien. Cette hypothèse a été initialement suggérée par LARVOR (196) qui a mis en évidence chez le veau hypomagnésémique et hypocalcémique, une hyperplasie franche des parathyroïdes. La diminution persistante du calcium sérique peut dès lors s'expliquer de deux façons. On peut imaginer que la force d'attraction pour le calcium de l'os démuni de magnésium dépasse les possibilités de soustraction calcique déployées par la parathormone. On peut aussi penser plus simplement que le trouble magnésien inhibe l'action périphérique de la parathormone. Déjà LARVOR avait entrevu cette possibilité. De toute façon dans les deux cas l'activité parathyroïdienne étant supposée augmentée, le taux de parathormone circulante doit être élevé. Nous avons pu confirmer cette hypothèse à deux reprises par le dosage de la parathormone sérique chez un malade porteur d'hypomagnésémie chronique congénitale dont nous rapporterons l'histoire ultérieurement. Initialement très élevé, le taux de la parathormone circulante chute sous l'effet de la magnésothérapie. On comprend donc facilement que l'administration de magnésium répare instantanément la calcémie des hypomagnésémiques, tout se passant comme si d'un instant à l'autre sous cette influence la parathormone demeurait efficace.

Le mécanisme de l'hyperactivation parathyroïdienne n'est pas univoque.

Elle peut être secondaire à l'effet direct du défaut de magnésium sur la glande ; elle peut aussi être engendrée par l'hypocalcémie, celle-ci étant initialement déterminée par le passage forcé du calcium dans l'os, passage que l'inhibition périphérique de la parathormone ne peut pas compenser. Les deux mécanismes ne s'excluent d'ailleurs pas mutuellement.

Le déclenchement et l'entretien de l'hypocalcémie par l'hypomagnésémie apparaissent ainsi assez nettement. Nous pensons que les faits mis en évidence dans un cas particulier d'hypomagnésémie chronique congénitale peuvent être transposés dans tous les cas d'hypocalcémie par hypomagnésémie et seront confirmés par des travaux ultérieurs.

CHAPITRE X

RELATIONS ENTRE LE METABOLISME DU MAGNESIUM ET LE METABOLISME DU POTASSIUM

Les relations qui existent entre le métabolisme du magnésium et celui du potassium sont encore plus mal connues que celles qui existent entre les métabolismes magnésien et calcique. On sait cependant que les carences magnésiennes sont aggravées par un apport potassique excessif (59), alors que dans des conditions normales la charge en sels de potassium ne semble pas modifier l'excrétion urinaire du magnésium (171). A l'opposé la carence potassique est sans action sur le bilan magnésien (25). Nous avons vu par ailleurs que l'injection intra-veineuse de fortes doses de sulfate de magnésie (284, 285) entraine chez le chien une chute constante du potassium plasmatique et SMITH rapporte à cette hypokaliémie les troubles respiratoires et paralytiques des hypermagnésémies. On sait enfin qu'au niveau du système neuro-musculaire il existe un antagonisme entre le potassium et les ions divalents en général. Le potassium est en effet présent partout où l'acétylcholine transmet l'influx nerveux. C'est un facteur essentiel de fonctionnement des structures cholinergiques. L'action anti-cholinergique du magnésium explique pour une part son antagonisme avec le potassium. Cependant l'antagonisme magnésium-potassium n'est pas constant, car il dépend en partie de la concentration à laquelle se trouve chaque électrolyte.

CHAPITRE XI

L'UTILISATION THERAPEUTIQUE DU MAGNESIUM

Telles sont donc les principales notions que nous possédons actuellement sur le métabolisme du magnésium ; elles sont bien imparfaites et nombreux sont encore les ignorances et les doutes concernant le rôle, le transfert et la régulation de ce cation depuis fort longtemps connu et employé dans de multiples affections. Déjà au XVIe siècle le sulfate de magnésie est utilisé en Italie comme purgatif et par voie externe pour soulager les douleurs des plaies. Ce n'est cependant qu'à partir du début du XXe siècle qu'il est administré par voie parentérale en raison de ses propriétés anesthésiques et neurosédatives. On utilisa ainsi les sels de magnésium dans le traitement du tétanos. On les utilisa aussi comme anesthésique général surtout en pratique obstétricale, seuls ou associés à d'autres narcotiques. Ils furent employés encore dans le traitement de l'épilepsie, du délirium tremens, de l'angor, des claudications intermittentes d'origines artérielles, dans les migraines, dans les coliques néphrétiques et hépatiques. Le sulfate de magnésie a de plus un effet cholagogue en provoquant un relachement électif du spincter d'Oddi. Le magnésium est encore anti-prurigineux. Il est aussi utilisé en dermatologie comme désensibilisant. Il a été utilisé dans les troubles du rythme,

dans l'asthme. Il faut cependant reconnaitre que son indication essentielle réside dans le traitement des accidents convulsifs des oedèmes cérébraux surtout au cours des grandes hypertensions artérielles et de l'éclampsie.Pendant très longtemps "on n'a voulu voir dans les propriétés sédatives des sels de magnésium sur l'oedème cérébral, seulement l'effet osmotique d'une solution hypertonique ; en fait il est à peu près certain que leur pouvoir est dû essentiellement à l'action propre de l'ion magnésien (Mg++), comme le prouve l'efficacité identique de solutions isotoniques". (MAURAT).

DEUXIEME PARTIE

- LES METHODES D'EXPLORATION DU METABOLISME DU MAGNESIUM -

LES METHODES D'EXPLORATION DU METABOLISME DU MAGNESIUM

Les méthodes d'exploration du métabolisme du magnésium ont vu leur nombre et leurs qualités augmenter au cours de ces dernières années en même temps que s'individualisait une pathologie du magnésium naguère encore inconnue ou tout juste soupçonnée. Cependant les procédés d'investigations dont nous disposons actuellement sont de réalisation technique souvent difficile, certains demandant même, tels les bilans radioactifs, à être mis en oeuvre dans des centres spécialisés. A ces difficultés techniques s'ajoutent par ailleurs les difficultés d'interprétation des résultats liés pour une grande part à la localisation avant tout intra-cellulaire du magnésium. Ceci explique que les diverses méthodes en notre possession à l'heure actuelle aient toutes leurs limites.

I - La détermination de la magnésémie -

La détermination de la magnésémie est le mode d'exploration du métabolisme du magnésium le plus anciennement pratiqué. Les méthodes employées sont nombreuses. On peut les classer sans entrer dans les détails techniques en quatre groupes :

- Les méthodes utilisant la précipitation du magnésium

en phosphate ammoniaco-magnésien. On réalise ensuite le dosage colorimétrique du phosphate (37, 41, 190, 322, 324). La méthode Simonsen et coll. s'inspire de ce principe (280).

- Les méthodes utilisant la précipitation du magnésium sous forme d'orthoxyquinoléate. La lecture se fait par titration bromométrique ou par photo-colorimétrie (124, 315). A ce groupe de méthodes se rattache celle de Pignard (225).

- Les dosages colorimétriques directs sont plus communément employés. Le colorant le plus souvent utilisé est le jaune titan (219, 162, 163, 138, 242, 246). La méthode au complexon utilise comme réctif coloré le noir d'Eriochrome (289). Elle dose simultanément le magnésium et le calcium. La méthode de Bohuon enfin, utilise le réactif de Mann-Yoë. Elle est précise et fidèle.

- les méthodes utilisant le spectrophotomètre à flamme furent plus récemment décrites. La technique est simple (153, 201, 234, 303). Par ce procédé on peut même doser simultanément calcium, magnésium, sodium et potassium. Cette technique serait susceptible de faciliter grandement les dosages routiniers de la magnésémie. En réalité la méthode la plus moderne et la plus précise est celle qui utilise le spectrophotomètre d'absorption atomique (119 bis).

Quel que soit le mode de dosage, le taux normal du magnésium sérique est voisin de 22 mg/l (1,8 mEq/l). On admet des variations de 3 mg/l par rapport à ce taux moyen (22 mg/l ± 3 mg ou 1,8 mEq/l ± 0,25 mEq). L'expression de la magnésémie se fait en milligramme par litre ou en milliequivalent par litre. Pour convertir les milligrammes en milliequivalents il suffit de diviser le nombre de milligrammes par 12 puisque le magnésium est un cation bivalent dont le poids atomique est 24.

Pendant longtemps le dosage du magnésium sérique fut la seule exploration biologique possible pour dépister un déficit magnésien. Or la magnésémie reflète mal l'état du magnésium total de l'organisme, puisque celui-ci est essentiellement intra-cellulaire. Ainsi la magnésémie peut baisser transitoirement en dehors de toute carence magnésienne. A l'opposé la magnésémie peut rester dans les limites de la normale alors qu'existe un déficit magnésien authentique ; la carence peut en effet frapper les tissus sans se refléter dans le sérum. C'est pour cette raison que l'on a proposé le dosage du magnésium érythrocytaire susceptible de mieux témoigner des déplétions magnésiennes cellulaires.

II - Le dosage du magnésium érythrocytaire -

Bien des espoirs avaient été mis dans le dosage du

magnésium érythrocytaire. Déjà SMITH et coll. (287) avaient trouvé qu'au cours des déliriums tremens la chute du magnésium érythrocytaire était plus nette que celle du magnésium sérique. J. DURLACH prôna vivement ce mode d'exploration en France (87). Cependant l'intérêt de cette méthode parait limité car si le taux moyen du magnésium érythrocytaire est de l'ordre de 66,4 mg* par litre, en réalité ce chiffre varie avec l'âge des globules rouges étudiés. Ainsi GINSBURG et coll. (119) en déterminant chez des lapins une réticulocytose par administration de Phénylhydrazine, trouvent que le taux de magnésium des rétyculocytes est plus élevé que celui des globules rouges.

Ces mêmes auteurs notent qu'il existe aussi chez l'homme une relation entre l'importance de la réticulocytose et la valeur du magnésium érythrocytaire. D'ailleurs ERLANDSON et coll. (99) ont montré que le magnésium érythrocytaire est augmenté au cours des thalassémies et les sicklémies. En définitive le dosage du magnésium érythrocytaire semble être un meilleur mode d'exploration des déficits magnésiens que le dosage du magnésium sérique mais ses variations avec l'âge des globules rouges lui enlèvent une partie de la valeur qui lui avait été initialement accordée.

* 56 ± 6mg/1 par spectrophotométrie d'absorption atomique.

III - Le dosage du magnésium plaquettaire -

Le dosage du magnésium plaquettaire permet comme le dosage érythrocytaire d'évaluer le taux du magnésium dans un tissu prélevable sans traumatisme (66). Ce dosage est intéresant pour explorer un déficit magnésien mais aussi un trouble éventuel de l'hémostase depuis que l'on accorde au magnésium des propriétés anti-thrombosiques (86). Le taux normal du magnésium plaquettaire est de 0,300 mg $\pm$ 0,065 par gramme de poids sec de plaquettes.

IV - Le dosage du magnésium musculaire -

Les évaluations du taux du magnésium musculaire varient selon les auteurs de 0,18 à 0,24 g. par kilog de poids total (49, 50, 222). La teneur du muscle sec est environ cinq fois supérieure (49,50). MAC INTYRE et coll. (212) ont montré qu'il existait chez les rats carencés une relation nette entre l'importance de la diminution du magnésium musculaire et celle du déficit magnésien. Cette même relation semble exister chez l'homme (49, 50). Ainsi le dosage du magnésium musculaire serait un bon critère d'appréciation des carences en magnésium. Malheureusement il impose de prélever une assez grande quantité de tissu et ne peut être pratiqué de façon courante.

V - Le dosage du magnésium osseux

WOODS (335) a appliqué à l'os des méthodes classiques de dosage du magnésium organique. Le dosage du magnésium osseux peut se faire sur de petits échantillons mais nécessite des manipulations longues. Normalement la cendre d'os contient de 0,5 à 0,7 pour cent de magnésium.

VI - L'étude de la réponse rénale à l'administration parentérale du magnésium -

On sait depuis longtemps que si on administre à un sujet normal du magnésium par voie parentérale,, celui-ci est éliminé en 48 heures dans les urines. Par contre, comme l'ont montré en 1958 FITZGERALD et FOURMAN (107) si le sujet était primitivement carencé en magnésium, l'ion injecté se trouve retenu de façon significative. Ainsi pour ces auteurs la rétention du magnésium injecté par voie intraveineuse est en faveur du diagnostic de déficit magnésien même si les taux de magnésémies sont normaux ; mais à la condition formelle que les mécanismes rénaux de conservation du magnésium soient intacts.

VII - Les études des bilans magnésiens statiques -

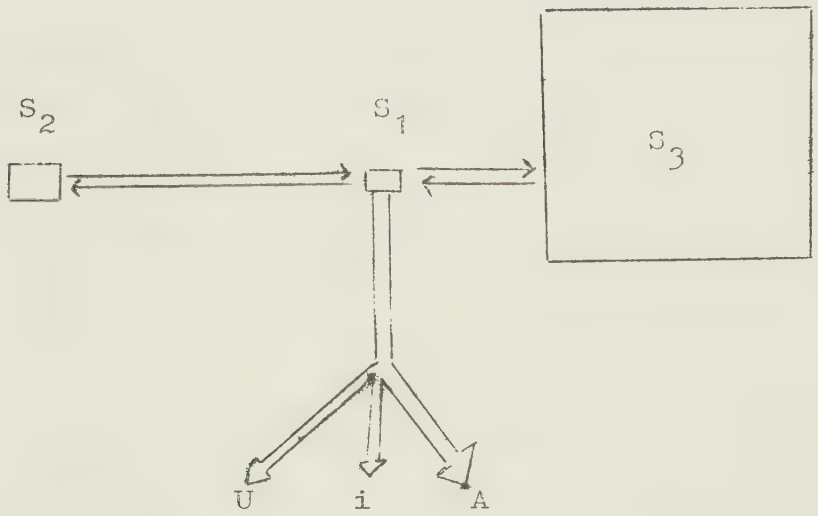
Les études des bilans magnésiens statiques sont d'une grande importance car des bilans négatifs sont très en faveur d'un déficit. Le calcul de ces bilans se fait en soustrayant, pendant une période donnée, les quantités de magné-

sium éliminées dans les selles et les urines des quantités apportées. Cependant pour que ces investigations aient de la valeur il faut qu'elles soient réalisées techniquement de façon parfaite, ce qui n'est pas toujours facile, et pendant une période d'au moins 5 à 6 jours consécutifs en marquant au carmin le début et la fin de l'épreuve.

VIII - Les explorations isotopiques au magnésium radio-actif -

Les explorations isotopiques au magnésium radio-actif (Mg 28) sont d'application récente et ont été jusqu'ici peu nombreuses. L'interprétation des résultats en reste encore imparfaite. Ces explorations permettent d'apprécier le sort dans l'organisme d'une quantité traceuse de Mg 28 donnée par voie buccale ou injectable. Administrée avec un entraineur stable par voie buccale elle permet en outre de se faire une idée de l'absorption intestinale du magnésium. Au cours de l'épreuve l'étude de la courbe de radio-activité plasmatique montre qu'elle est composée de trois exponentielles et qu'elle correspond à un système à trois compartiments. En tenant compte des sorties hors du pool, l'exploration du magnésium rapidement échangeable s'effectue à partir d'un système ouvert du type de celui utilisé dans l'exploration du calcium échangeable (259). Le pool S du magnésium échangeable est composé de trois compartiments : S1 : très rapide ; S 2 : moyennement rapide ; S 3 : relativement lent. Ces compartiments isolés

mathématiquement, sont difficilement identifiables à des compartiments anatomiques.



S = Pool : fond commun : $S_1 + S_2 + S_3$		= 2,31 ± 0,57 mEq/kg
S_1	: compartiment très rapide	= 0,24 ± 0,07 mEq/kg
S_2	: compartiment rapide	= 0,19 ± 0,04 mEq/kg
S_3	: compartiment relativement lent	= 1,88 ± 0,52 mEq/kg

K = Taux global de sortie du Pool = U + i + A	= 0,927 ± 0,184
U = excrétion urinaire quotidienne	= 0,167 ± 0,036
i = Excrétion fécale quotidienne	= 0,029 ± 0,08
A = Taux d'échange lent	= 0,731 ± 0,173 mEq/kg/j

<u>Valeurs Normales chez l'Adulte</u>

(d'après C. RAYNAUD) (259)

Le taux global de sortie K, hors du pool représente

la somme de l'excrétion fécale qui est discrète (3 %), de l'excrétion urinaire (17 %) et de A qui représente le taux d'échanges lents et qui totalise 80 % des sorties du pool. A semble représenter un compartiment de grandes dimensions dont le renouvellement serait très long. Il semble explorer un magnésium tissulaire labile de renouvellement lent qui est vraisemblablement plus tissulaire mou qu'osseux, tout au moins chez l'adulte.

Au cours des déficits magnésiens, la formule isotopique se modifie de façon substantielle. Ainsi, comme dans le cas rapporté par PETERSEN (254), le pool S baisse par réduction de ses divers compartiments S_2, S_3 et surtout S1. Parallèlement le taux global de sortie K se modifie peu, mais l'excrétion urinaire cependant se réduit de façon notable.

Au cours des carences magnésiennes particulièrement importantes, la formule isotopique peut être différente de la précédente et comporter outre une baisse importante du taux global de sortie (K), par effondrement de A, une élévation paradoxale du magnésium échangeable S. J. DURLACH en a rapporté deux cas (86). Pour expliquer ces résultats cet auteur pense qu'en cas de déficit sévère, l'organisme après avoir réduit toutes les sorties du pool, a besoin, pour assurer les besoins tissulaires vitaux, d'accroître la proportion de magnésium dynamique par rapport à la faible valeur

absolue du capital magnésien, c'est-à-dire d'augmenter la proportion de magnésium échangeable. Si, à l'opposé, le capital magnésien est moins abaissé, les besoins tissulaires minimums vitaux pourront être assurés en diminuant la proportion de magnésium échangeable par rapport à la valeur absolue du capital magnésien, d'où la diminution du pool. Les sorties du pool seront réduites, par abaissement maximal des sorties de l'organisme (excrétion urinaire et intestinale), tandis que les échanges lents (A) se rétablissent.

En réalité il ne faut pas perdre de vue que les études isotopiques ne donnent de renseignements que sur les échanges et non sur le capital. Il est donc impossible d'apprécier les réserves mais seulement si le magnésium administré est échangé plus ou moins rapidement soit au niveau d'un compartiment à diffusion très rapide, soit au niveau d'un compartiment à échanges très lents. Ce n'est que par extrapolation que devant un échange lent on pensera qu'il s'agit d'un stock. En pathologie deux types d'anomalies peuvent exister, celles du capital et celles des échanges qui souvent d'ailleurs interfèrent. Ceci explique qu'il n'existe pas de formule isotopique univoque de déficit magnésien. Ces notions sont essentielles pour juger des résultats dont les difficultés d'interprétation sont évidentes. L'exploration isotopique ne fournit donc que des données partielles sur l'état du magnésium dans l'organisme. Il en est de plus pour le magnésium comme pour le calcium :

le sort du traceur ne préjuge que très partiellement des échanges complexes à la fois physiques et métaboliques subispar le composé stable dans l'organisme.

- TROISIEME PARTIE -

LES PRINCIPAUX TYPES D'HYPOMAGNESEMIE DE L'ENFANT ET DU NOURRISSON

Nous étudierons successivement :

I - Les hypomagnésémies secondaires

II - Les hypomagnésémies en apparence primitives où il faut distinguer :

A - Les formes chroniques représentées par l'hypomagnésémie congénitale chronique.

B - Les formes aigües ou transitoires très différentes selon qu'elles intéressent :

1 - La période néo-natale et les premières semaines

2 - ou un âge plus avancé.

III - Pour terminer nous discuterons des rapports susceptibles d'exister entre déficit magnésien et spasmophilie.

Avant de commencer cette étude, il nous faut d'emblée insister sur deux points essentiels :

1 - On doit tout d'abord savoir qu'il existe un rapport étroit entre l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie et qu'en conséquence la survenue d'une tétanie hypocalcémique peut céder totalement à la seule administration de magnésium et ce, dans toutes les formes de déficit magnésien.

2 - Il faut par ailleurs avoir présent à l'esprit qu'il en est des hypomagnésémies comme des hypocalcémies et qu'un traitement symptomatique peut masquer le caractère chronique ou secondaire des manifestations. De même donc que l'hypocalcémie doit faire rechercher une malnutrition ou une hypoparathyroïdie, de même l'hypomagnésémie doit faire rechercher si elle est secondaire, voire congénitale chronique sans se contenter de l'administration passagère et non orientée d'un traitement magnésien ou calco-magnésien.

CHAPITRE I

LES HYPOMAGNESEMIES SECONDAIRES DU NOURRISSON ET DE L'ENFANT

Les hypomagnésémies secondaires de l'enfant sont restées pratiquement méconnues jusqu'à une date relativement récente. Depuis quelques années cependant elles sont recherchées de façon plus systématique mais le nombre des observations publiées en est encore faible.

Les affections génératrices d'hypomagnésémie à cet âge sont nombreuses. Elles sont dominées, et de loin, par les divers types de malabsorption intestinale. Mais il faut aussi accorder une large place aux syndromes de malnutrition, aux carences magnésiennes d'origine thérapeutique et au rachitisme. D'autres circonstances peuvent encore se rencontrer, mais elles sont bien plus rares.

I - LES HYPOMAGNESEMIES DES MALABSORPTIONS INTESTINALES

Les syndromes de malabsorption intestinale représentent la cause la plus fréquente des hypomagnésémies en pédiatrie.

1 - Hypomagnésémie et diarrhées aigües -

On pourrait s'attendre à ce qu'au cours des diarrhées aigües du nourrisson, apparaisse une diminution de la magnésémie. On a en effet prouvé depuis longtemps (36, 166) que lors de ces affections, la totalité du magnésium ingéré se retrouve dans les selles et que la muqueuse intestinale peut même en secréter. En réalité la magnésémie n'est que très rarement modifiée au cours de ces états. Toutefois BACK, MONTGOMERY et WARD en ont rapporté deux cas très explicites en 1962 (8) qui s'accompagnaient l'un et l'autre de convulsions.

Premier cas de BACK et Coll. (8)

Il s'agit d'un garçon de un an jusque là très bien portant qui présente brutalement une diarrhée fébrile très abondante. Les symptomes s'aggravent et quatre jours après le début de la maladie l'hospitalisation devient nécessaire. La température est à 40° et il existe des signes de déshydratation évidents. L'enfant est réhydraté pendant quelques heures par voie veineuse puis par voie orale, mais la diarrhée ne s'améliore pas. Bientôt apparaissent des convulsions avec spasme carpo-pédal et signe de Chvostek. Le liquide céphalo-rachidien et la calcémie sont normaux. On administre du gluconate de calcium (1gr.) en même temps que l'on réhydrate l'enfant énergiquement par voie veineuse mais les convulsions persistent

inchangées. La magnésémie alors mesurée est à 12 mg/l. On administre du magnésium par voie veineuse et les convulsions cessent instantanément et définitivement. En quelques jours la guérison complète de cette gastro-entérite est obtenue tandis que se normalise la magnésémie.

Deuxième cas de BACK et Coll. (8) -

Il s'agit ici d'un garçon qui déjà à l'âge de 14 mois a été hospitalisé six semaines pour un épisode de diarrhée greffée sur un syndrome de malnutrition. A l'âge de deux ans, alors qu'il allait tout à fait bien jusque là, apparait une diarrhée profuse bientôt compliquée de vomissements. L'importance de la déshydratation nécessite l'hospitalisation. Quelques instants après la mise en route de la réhydratation apparaissent des convulsions. La calcémie est normale, par contre la magnésémie est très basse : 10 mg/l. On administre alors 0,5 g de sulfate de magnésie par voie veineuse. Les convulsions disparaissent instantanément et aux dosages suivants, la magnésémie s'est normalisée (20,4 mg/l). La guérison de cet enfant fut complète en quelques jours.

Ces deux observations sont intéressantes car elles ont des incidences à la fois théoriques et pratiques. On ne peut mettre en doute le rôle de l'hypomagnésémie dans le déclenchement et l'entretien des épisodes convulsifs, car aucune

autre cause ne permet de les expliquer et le traitement magnésien a sur elles un effet spectaculaire.

Dès lors on peut formuler plusieurs remarques. Une hypomagnésémie franche est donc possible au cours des diarrhées aigües du nourrisson ; il s'agit en règle de diarrhées abondantes, sévères, profuses, entrainant très rapidement une grande déshydratation. Les convulsions consécutives au trouble magnésien ne sont pas immédiates, elles surviennent après un certain temps d'évolution et souvent en cours de réanimation. Il est par ailleurs important de préciser que l'hypomagnésémie ne semble pas devoir s'accompagner d'hypocalcémie. Enfin, les convulsions résistent à tous traitements autres que ceux comportant du magnésium.

La connaissance de ces phénomènes n'est pas sans intérêt pratique car il faut savoir penser à un déficit magnésien aigu au cours des convulsions des nourrissons déshydratés par fuites digestives, puisque l'existence de ce trouble demande une thérapeutique spécifique.

Pour intéressants que soient ces faits, ils n'en restent pas moins exceptionnels car dans l'immense majorité des diarrhées aigües, le magnésium plasmatique n'est pas modifié de façon significative, bien qu'il ne fasse aucun doute qu'il existe une diminution du stock magnésien total. On envisage plusieurs

mécanismes pour expliquer ce maintien presque paradoxal de la magnésémie à un chiffre normal : certes l'hémoconcentration et l'insuffisance rénale transitoire consécutives l'une et l'autre à la déshydratation jouent vraisemblablement un rôle ; mais il semble surtout que le déficit magnésien par un mécanisme mal élucidé, épargne le secteur extra-cellulaire et intéresse exclusivement le secteur intra-cellulaire. Ce n'est que lorsque le déficit est vraiment trop exagéré que la teneur du magnésium extra-cellulaire chute à son tour, exposant alors à des accidents convulsifs.

Mais si en définitive l'hypomagnésémie est peu fréquente au cours même des diarrhées aigües, il semble par contre qu'elle soit retrouvée avec une bien moins grande rareté à la période de la convalescence. Elle est alors de faible intensité et de courte durée (36).

2 - Hypomagnésémie et diarrhées prolongées -

Comme au cours des diarrhées aigües, la magnésémie, lors des diarrhées prolongées, reste le plus souvent normale : la diminution du stock magnésien se faisant ici encore exclusivement au détriment du magnésium intra-cellulaire. Ce n'est cependant pas là non plus un fait constant puisque parfois le magnésium sérique peut être très abaissé et générateur de troubles neurologiques. Récemment SAVAGE et Mac ADAM ont rapporté

à ce propos une observation caractéristique (271).

Observation de SAVAGE et Mac ADAM (271) -

L'enfant un garçon, est né le 2 Octobre 1966 ; il pèse 3,300 Kgs et est en parfait état. A l'âge de cinq semaines, il est hospitalisé dans un service de chirurgie pour de la constipation, des vomissements et un ballonnement abdominal apparus depuis cinq jours. Il est en mauvais état général et très déshydraté. Après quelques heures de réanimation, l'enfant est opéré et on suspecte une maladie de Hirschsprung devant l'existence d'un colon descendant très dilaté. Ce diagnostic est confirmé par le lavement baryté. Une colostomie est alors réalisée. L'état du nourrisson est ensuite tout à fait satisfaisant pendant un mois. A l'âge de 3 mois apparait une diarrhée sévère avec vomissements, qui nécessite une perfusion veineuse pendant 7 jours. On recommence cependant l'alimentation orale quatre jours après le début de la diarrhée en ajoutant progressivement du lait. La diarrhée va persister pendant 19 jours. Ce n'est qu'à ce moment que les selles redeviennent plus rares et plus consistantes. Mais quatre jours après la disparition de la diarrhée, tandis que l'enfant va bien par ailleurs et prend du poids, surviennent des convulsions généralisées à prédominance gauche. La première crise dure 15 minutes : elle est suivie 10 minutes plus tard par une autre un peu moins longue. A ce moment il n'existe ni fièvre, ni raideur de la nuque, ni tension de la fonta-

nelle. La numération globulaire et la formule sanguine, la glycémie, l'urée, la calcémie, la chlorémie, la natrémie, la kaliémie sont normales. La ponction lombaire ne montre aucune anomalie. Vingt-quatre heures après la première crise, les convulsions récidivent. La calcémie et la glycémie sont toujours normales mais la magnésémie est très basse : 5,4 mg/l. Trente milligrammes de magnésium, sous forme de sulfate, sont donc administrés par voie intra-musculaire et les convulsions cessent définitivement. Le lendemain la magnésémie est à 16 mg/l et la calcémie à 89 mg/l. 8o mg de magnésium sont de nouveau injectés par voie intra-musculaire dans les 48 heures suivantes. Une semaine après la magnésémie est à 19 mg/l. et le magnésium érythrocytaire à 69 mg/l. L'enfant, revu ultérieurement, va très bien : il n'a plus de diarrhée, son magnésium et son calcium sériques sont normaux.

Pour SAVAGE et Mac ADAM il ne fait aucun doute que les convulsions sont la conséquence du déficit en magnésium : en effet toutes les causes habituelles de convulsions ont pu être éliminées et l'hypomagnésémie retrouvée est indiscutable. Surtout la magnésothérapie fait disparaître immédiatement les troubles en même temps qu'elle normalise en quelques jours le taux du magnésium sérique. Il faut remarquer qu'à l'hypomagnésémie ne s'associe pas d'hypocalcémie et que le trouble magnésien explique donc à lui seul la symptomatologie clinique.

Le problème le plus intéressant à résoudre est celui des mécanismes qui président à l'installation du déficit magnésien et à la survenue des troubles neurologiques au moment précis où la maladie proprement digestive guérit . Pour les auteurs le déficit en magnésium ne relève pas d'un phénomène unique mais avec plus de vraisemblance de l'association de plusieurs facteurs. La malformation intestinale en tant que telle ainsi que la colostomie, ne semblent jouer aucun rôle dans le processus puisque après la guérison des troubles il n'y a pas eu de rechute. La diarrhée prolongée est par contre un élément essentiel de la carence car on connait l'importance des pertes magnésiennes qu'elle peut entrainer. Cependant il ne semble pas qu'elle soit le seul élément étiologique puisque les convulsions surviennent précisément au moment où les troubles digestifs disparaissent et où l'enfant reçoit un régime normal, à base de lait qu'il ingère avec voracité. A la lumière des études faites chez le rat par MENDEL et BENEDICT (227), puis par ALCOCK et Mac INTYRE (3) tendant à démontrer l'existence d'un mécanisme d'absorption intestinale compétitif entre le calcium et le magnésium, SAVAGE et Mac ADAM pensent que la grande quantité de calcium contenue dans le régime de l'enfant, inhibe ou du moins diminue l'absorption du magnésium. Cette hypothèse, pour satisfaisante qu'elle soit, mérite cependant d'être discutée car si de l'observation rapportée par Mac INTYRE en 1963 (210) et intéressant un malade hypomagnésémique porteur d'une stéatorrhée idiopathique, peuvent se dégager des conclusions identiques, il n'en est pas de

mêmedes expérimentations faites chez l'homme par A. BRISCOE (38) en 1966. Les résultats retrouvés par cet auteur aboutissent en effet à des conclusions opposées puisque selon lui, non seulement le calcium et le magnésium ne verraient pas leur absorption intestinale soumise à un mécanisme compétitif, mais encore la richesse de l'un de ces cations dans l'intestin favoriserait l'absorption de l'autre et vice versa. En définitive il semble qu'on ne puisse pas incriminer la richesse en calcium du régime alimentaire de façon formelle pour expliquer la survenue de l'hypomagnésémie.

SAVAGE et Mac ADAM, à la suite de CADDELL et GODDARD (49) pensent encore qu'un régime riche en protéine, en calcium en phosphore et en potassium, augmente les besoins métaboliques en magnésium de façon importante et aggrave ainsi un déficit magnésien préexistant éventuel, pouvant alors faire notablement chuter la magnésémie et permettre le développement de complications neurologiques. Ainsi pourrait s'expliquer la survenue de convulsions hypomagnésémiques au décours des diarrhées prolongées, au moment de la reprise d'une alimentation riche non supplémentée en magnésium.

En conclusion on peut schématiser ainsi le déroulement des phénomènes :

- dans un premier temps évolue une diarrhée traînante qui détermine un déficit global de l'organisme en magnésium avec ou sans modification de la magnésémie ;

- dans un deuxième temps, la diarrhée ayant disparu, est administré un régime normal à base de lait. Dès lors :

= la richesse en calcium de ce régime pourrait empêcher l'absorption du magnésium et négativer le bilan magnésien. Mais c'est là un point controversé ;

= surtout la forte teneur de cette alimentation en protéine chez ce sujet en période de croissance rapide, augmente les besoins métaboliques en magnésium et aggrave ainsi le déficit magnésien préexistant. La magnésémie, même si elle n'avait été que peu modifiée au début, tend alors à s'abaisser de façon significative.

- dans un troisième temps apparaissent les conséquences de ce grand déficit magnésien avec hypomagnésémie : les troubles neurologiques dominés par les convulsions.

Comme le suggèrent SAVAGE et Mac ADAM, il serait donc prudent après un épisode diarrhéique prolongé, chez un nourrisson, de ne redonner un régime lacté qu'en vérifiant la magnésémie et au besoin en ajoutant du magnésium au régime.

3 - Hypomagnésémie et diarrhées chroniques -

Le déficit magnésien des diarrhées chroniques reste en règle aussi intra-cellulaire et ne modifie donc pas le plus souvent la magnésémie. Mais ce n'est pas rigoureusement constant et une hypomagnésémie importante peut occasionnellement être retrouvée. Il est cependant difficile de se faire une idée exacte de sa fréquence car des études statistiques sur ce sujet font encore actuellement défaut.

Au cours des diarrhées par intolérence héréditaire aux sucres ou par intolérance au lait, il n'a encore jamais été signalé de modifications du taux de magnésium plasmatique.

Au cours des diarrhées chroniques avec stéatorrhée la magnésémie semble avoir été plus souvent dosée. Elle est normale au cours de l'évolution des mucovicidoses même tardivement et dans les formes graves. Au cours de la maladie coeliaque le magnésium extra-cellulaire est le plus souvent épargné cependant il peut être abaissé de façon modérée ou même profondément comme dans le cas rapporté par GOLDMAN, VAN FOSSAN, BAIRD en 1962 (121).

Observation de GOLDMAN. Van FOSSAN et BAIRD (121)

Il s'agit d'une adolescente dont la maladie évolue depuis l'âge de 18 mois. Pendant toute l'enfance se sont succédés de fréquents épisodes de distension abdominale avec anorexie et diarrhée. A 16 ans et demi surviennent brutalement des convulsions généralisées qui motivent l'hospitalisation. On note alors l'existence d'un spasme carpo-pédal avec un signe de Trousseau et un signe de Chvostek. On remarque par ailleurs que la malade est amaigrie et hypotrophique et qu'elle ne présente aucun signe de développement sexuel secondaire. Numération formule sanguine, natrémie, kaliémie, chlorémie, phosphorémie, protidémie, azotémie, sont normales. Par contre la calcémie est à 40 mg/l et la magnésémie à 3,6 mg/l.

Les examens complémentaires pratiqués ultérieurement confirmeront le diagnostic de la maladie coeliaque. Dès l'admission de la malade à l'hôpital, devant la persistance des conclusions et les anomalies biologiques, une calcithérapie per os et intra-veineuse est mise en route. Elle est sans effet sur les troubles cliniques. Par contre l'injection intramusculaire de magnésium à plusieurs reprises soulage rapidement l'enfant et permet la remontée rapide de la magnésémie et de la calcémie. L'institution d'un régime sans gluten amélio-

rera dans les semaines suivantes l'état général de façon spectaculaire et suffira à maintenir la calcémie et la magnésémie à des taux normaux.

Les bilans statiques calco-magnésiens pratiqués en cours d'hospitalisation sont d'un grand intérêt. Avec le régime normal en effet, le bilan magnésien est très négatif car l'excrétion fécale est massive ; la rétention calcique est normale. Deux mois après la suppression du gluten de l'alimentation, le bilan magnésien est devenu très positif.

La cause de l'hypomagnésémie est facile à expliquer puisque cette malade présente depuis longtemps un syndrome de malabsorption indiscutable. On peut penser que, comme le calcium, le magnésium se combine aux acides gras en excès pour réaliser des savons insolubles et inabsorbables. GOLDMAN pense que l'hypocalcémie relève d'un même mécanisme et est la conséquence d'un défaut d'absorption calcique. A notre avis cette hypothèse est très discutable car les bilans du calcium sont tous nettement positifs et nous pensons plutôt qu'il faut voir dans l'hypocalcémie une conséquence de l'hypomagnésémie.

En conclusion, on peut dire qu'au cours de tous les syndromes de malabsorption, qu'ils soient aigus ou chroniques, existe une fuite digestive importante de magnésium. Le déficit magnésien ainsi réalisé reste le plus souvent latent clinique-

ment et biologiquement. Ce n'est qu'exceptionnellement, quand la carence devient trop importante, que le déficit, jusque là intra-cellulaire, intéresse le secteur extra-cellulaire et fait baisser la magnésémie. Les désordres neurologiques sont alors susceptibles d'apparaître, surtout si l'hypomagnésémie a induit à son tour une hypocalcémie.

II - LES HYPOMAGNESEMIES DES MALNUTRITIONS -

Les malnutritions protidiques sévères de l'enfant, rares dans les populations où le niveau de vie est élevé, sont encore très fréquentes dans les pays en voie de développement- en Afrique et en Asie notamment - où elles représentent une cause majeure de mortalité infantile. Ces états de malnutritions se compliquent souvent de diarrhée chronique et de vomissements rebelles. On comprend donc aisément qu'il en résulte des désordres biologiques multiples dominés par l'hypoprotidémie et les troubles électrolytiques. La déplétion potassique et la rétention sodique sont connues depuis longtemps mais ce n'est qu'en 1960 que MONTGOMERY met en évidence l'existence d'un déficit, souvent majeur, en magnésium (235) qu'il confirmera dans une étude plus complète en 1961 (236). En 1962 BACK, MONTGOMERY et WARD (8) insistent sur le rôle de l'hypomagnésémie dans le déterminisme des convulsions si fréquemment rencontrées chez les enfants atteints de Kwashiorkor et sur l'importance du traitement magnésien pour juguler ces

troubles. Ces notions seront ultérieurement confirmées par plusieurs auteurs dont J. L. CADDELL en 1965 (48). En 1967 J. L. CADDELL et D. R. GODDARD dans une étude détaillée (49, 50) insistent de nouveau sur la fréquence des carences magnésiennes avec hypomagnésémie dans les carences alimentaires et sur l'importance thérapeutique du magnésium dans ces états, même si au départ la magnésémie n'est pas très modifiée. Cette étude mérite que nous en rapportions les résultats.

- Etude de J. L. CADDELL et D. R. GODDARD (49) -

J. L. CADDEL et GODDARD étudient vingt-huit enfants qui présentent tous un grand syndrome de malnutrition avec diarrhée prolongée et souvent vomissements. Ils sont amaigris fatigués, apathiques, anorexiques et très irritables. Sur les 28 malades, 19 ont une magnésémie initiale inférieure à 16,8 mg/l, ce taux pouvant être considéré comme la limite inférieure de la normale. Les valeurs les plus basses sont comprises entre 8,4 et 13,2 mg/l ; elles sont retrouvées chez 10 enfants dont 7 présentent de la diarrhée depuis plus d'un mois et 3 sont perfusés depuis plus de deux jours avec des solutions dépourvues de magnésium. Les magnésémies les plus élevées, comprises entre 17 et 29 mg/l. sont retrouvées chez des enfants oliguriques et très déshydratés. Le magnésium musculaire est à deux reprises mesuré chez 4 enfants. Initialement, alors que la magnésémie moyenne est de 13,4 mg/l, le taux de magnésium

musculaire est très diminué : 157 mg en moyenne de magnésium par kilog de muscle total (normal : 200 à 250 mg/kg). Après 15 jours de régime adéquat supplémenté en magnésium par voie orale et parentérale, le magnésium musculaire reste très bas : 132 mg/kg de muscle total, bien que l'état clinique de ces enfants se soient considérablement amélioré et que la magnésémie moyenne soit remontée à 21 mg/l.

Sur les 28 sujets 18 meurent dans les premiers jours ; le décès de 4 d'entre eux survient en cours de réhydratation avec des solutés sans magnésium et au milieu de convulsions. Dix enfants survivent et guérissent ; ils ont tous reçu au début un traitement magnésien : 1 cm3 par jour intra-musculaire de sulfate de magnésie à 50%.

Cette étude impose plusieurs remarques. Tout d'abord elle met l'accent sur la fréquence de l'hypomagnésémie et du déficit magnésien en général au cours des malnutritions protidiques, surtout si elles s'accompagnent de diarrhée. Il est de plus intéressant de noter que l'hypomagnésémie est souvent révélée ou aggravée par la réhydratation quand les solutions utilisées sont dépourvues de magnésium.

L'étiologie du déficit magnésien est aisée à comprendre : elle réside dans les pertes digestives exagérées de ce cation et dans le faible apport alimentaire en magnésium

Un point demande cependant une explication : pourquoi le taux de magnésium musculaire est-il plus bas après quinze jours d'une alimentation riche supplémentée en magnésium ? Ce phénomène semble pouvoir être rapproché de celui observé par BOULD chez les végétaux (29) : si des végétaux sont carencés en magnésium ils sont rabougris et leur croissance s'arrête. Si on ajoute une petite quantité de magnésium la croissance est alors stimulée rapidement mais la teneur en magnésium de la plante par unité de poids est ainsi moins élevée qu'elle ne l'était initialement.

J. L. CADDELL (50) a tenté d'autre part de préciser le rôle et l'importance thérapeutique du magnésium dans les malnutritions sévères de l'enfant. Cet auteur montre de façon très frappante que dans les Kwashiorkors graves l'amélioration clinique est beaucoup plus rapide si du magnésium est systématiquement ajouté quel que soit le taux de la magnésémie. Sans adjonction de magnésium au contraire et bien que le régime alimentaire soit devenu riche, non seulement l'état des malades ne s'améliore pas, mais en règle, dans ces formes sévères il s'aggrave cliniquement de façon indiscutable et apparaissent même à l'électrocardiogramme les signes électriques des grands déficits magnésiens : la tachycardie et surtout l'aplatissement ou l'inversion de l'onde T en précordiales gauches (48). L'adjonction de magnésium, même tardivement peut encore améliorer rapidement cette situation

critique. La seule façon d'expliquer ce phénomène quelque peu surprenant est d'imaginer que l'apport protéique favorise en lui-même la reprise de la croissance et augmente la masse des tissus. Le stock magnésien global, restant inchangé dans cet organisme en pleine expansion, la concentration magnésienne des tissus diminue substantiellement et permet alors aux signes objectifs de carence de s'extérioriser et parfois même de façon dramatique. On comprend ainsi qu'une aggravation de l'état général et des convulsions puisse précisément survenir au moment où une alimentation riche est administrée à ces malades. es conséquences de ce déficit magnésien majeur se comprennent facilement quand on connait le rôle de premier plan joué dans tous les processus anaboliques et cataboliques essentiels (321, 322) par cet ion dont l'absence induit un dérèglement biochimique profond.

Il est tout à fait évident que le trouble magnésien des Kwashiorkors ne résume pas et n'explique pas à lui seul l'ensemble des multiples anomalies qui y sont rencontrées. De la même façon rien ne permet de dire que ce trouble revêt une plus grande dimension que celui de n'importe quel autre ion. Cependant il est maintenant bien établi que son existence entraine par elle-même un certain nombre de manifestations cliniques anormales, dont les convulsions ne sont qu'un seul des éléments. Si bien que sur le plan pratique du magnésium doit être systématiquement administré en plus des autres éléments

thérapeutiques. Il convient même qu'il soit donné précocément quel que soit alors le taux sérique du cation. Un à deux centimètres cubes de sulfate de magnésie à 50 % injectés par voie intra-musculaire une ou deux fois par jour semblent représenter une quantité suffisante. Passée la période initiale il conviendra cependant de poursuivre pendant un temps assez long la magnésothérapie par voie orale pour restaurer totalement le capital magnésien de l'organisme.

III - L'HYPOMAGNESEMIE DES PERFUSIONS INTRA-VEINEUSES PROLONGEES DES FISTULES ET ASPIRATIONS DIGESTIVES ET DES RESECTIONS INTESTINALES ETENDUES -

Des malabsorptions et des malnutritions qui représentent sans conteste les causes majeures d'hypomagnésémie chez le nourrisson et l'enfant, il faut rapprocher certains états susceptibles d'entrainer par eux mêmes un défaut d'apport ou d'absorption de magnésium.

A - Hypomagnésémie et perfusion veineuse -

Les perfusions intra-veineuses prolongées peuvent être cause d'hypomagnésémie (112). Celle-ci le plus souvent modérée, peut cependant parfois être très accusée. En effet les solutions les plus couramment employées apportent avec l'eau certains électrolytes indispensables tels que le sodium, le

chlore, le potassium et le calcium, mais sont en règle totalement privées de magnésium. Ceci reste sans grande conséquence quand la perfusion est de courte durée. Il n'en est par contre pas de même quand l'alimentation orale doit être supprimée pendant plusieurs jours voire plusieurs semaines car les pertes magnésiennes obligatoires, urinaires mais aussi intestinales, ne sont pas compensées pendant une longue période par les apports de magnésium qui sont strictement nuls. Le déficit magnésien ainsi induit, reste habituellement cantonné au secteur intra-cellulaire ; il ne retentit sur la magnésémie que si la carence devient trop intense.

L'institution d'une perfusion veineuse, sans magnésium, peut surtout précipiter la décompensation d'un déficit magnésien jusque là latent. Cette éventualité n'est pas rare au cours des diarrhées chroniques et des syndromes de malnutrition où un taux normal de magnésium plasmatique est longtemps conservé malgré l'importante altération de l'état général souvent présentée par ces malades. C'est quelques heures ou jours après la mise en route de la perfusion qu'apparaissent des signes d'hyperexcitabilité neuro-musculaire et des convulsions. La magnésémie est alors effondrée (49, 50, 8, 235, 236). Dans le déterminisme de cette hypomagnésémie soudaine plusieurs facteurs interviennent très vraisemblablement : il existe certes au départ un état carentiel latent qui est encore aggravé par l'absence de tout apport, mais il semble

qu'il faille accorder une grande place à la réexpansion rapide du secteur extra-cellulaire d'un organisme souvent déshydraté. On peut enfin se demander si, comme c'est le cas pour le potassium, l'apport liquidien et énergétique ne permet pas dans une certaine limite la rentrée de magnésium dans la cellule.

Puisque ces divers facteurs concourent à faire baisser, et souvent de façon importante, le magnésium sérique, il serait donc logique, comme cela est déjà fait de façon systématique par certains, d'ajouter un sel de magnésium à toute solution perfusée surtout si on suspecte une carence magnésienne antérieure, ou si on prévoit une alimentation parentérale prolongée.

B - Hypomagnésémie et aléas post-opératoires

Les fistules intestinales, de même que les aspirations digestives prolongées négativent le bilan magnésien. Elles peuvent donc à la longue entrainer une baisse de magnésium sérique. En réalité ces faits ont surtout été signalés chez l'adulte (160, 161).

Les résections intestinales étendues peuvent avoir les mêmes conséquences, le bouleversement anatomique conditionnant le défaut d'absorption intestinal (109).

IV - L'HYPOMAGNESEMIE DU RACHITISME.

A - Le magnésium et le rachitisme commun -

Le squelette contient le plus gros stock de magnésium de l'organisme et l'on sait qu'il s'établit entre le magnésium de l'os et celui du milieu extra-cellulaire un équilibre qui permet aux variations de la magnésémie d'être rapidement compensées. Mais il existe d'autre part des relations étroites entre le magnésium et le calcium osseux. On a montré que si on soumet des rats matures à un régime carencé en magnésium (310) l'os s'appauvrit rapidement en ce cation mais s'enrichit en calcium. A l'opposé au cours de certaines maladies du squelette où l'os perd du calcium il s'enrichit en magnésium. C'est le cas de l'ostéomalacie (4), c'est aussi celui du rachitisme (222) au cours duquel on peut même retrouver une hypomagnésémie. BOMSKOV et Coll. (28), EULER et Coll. (101) la signale déjà en 1931. WINICKI en rapporte plusieurs cas en 1959 (330). AVCIN (7) retrouve la même année une diminution du magnésium sérique chez des enfants rachitiques qui présentent une tétanie avec hypocalcémie inférieure à 52 mg/l. En 1961 BRETON et Coll. (36) étudient 55 sujets rachitiques. 18 d'entre eux présentent des signes d'hyperexcitabilité neuro-musculaire avec une diminution nette de la calcémie qui est -sauf dans deux cas - inférieure à 70 mg/l. La presque totalité de ces tétaniques hypocalcémiques (14 sur 18) a un magnésium sérique bas. Les

autres enfants rachitiques mais non tétaniques, ne présentent qu'occasionnellement une diminution du magnésium sérique (15 enfants sur 37). Dans sa thèse N. ROLLIN (264) rapporte deux cas de rachitisme avec tétanie hypocalcémique accompagnée d'une hypomagnésémie modérée (14 et 15 mg/l) que le traitement vitamino-calcique et magnésien normalise progressivement. Enfin il nous a été donné de suivre dans le service du Professeur JULIEN MARIE un enfant rachitique présentant une tétanie hypocalcémique avec une hypomagnésémie à 12 mg/l, qui s'est normalisée en trois semaines sous l'influence de la vitamine D et de la calcithérapie.

Ces quelques observations - encore trop rares - permettent cependant de tirer un certain nombrede conclusions intéressantes :

- le taux de la magnésémie dans le rachitisme commun normocalcémique est le plus souvent normal ou à la limite inférieure de la normale.

- quand le rachitisme comporte une hypocalcémie avec des signes cliniques de tétanie, l'existence d'une hypomagnésémie franche devient plus fréquente.

- quand le rachitisme comporte une hypocalcémie sans tétanie, la coexistence d'une hypomagnésémie est bien moins

habituelle. Si bien qu'il est très tentant de faire jouer un rôle non négligeable à l'hypomagnésémie dans l'apparition des phénomènes tétaniques, sans pour autant mettre en doute l'importance de l'hypocalcémie dans le déclenchement de ces phénomènes paroxystiques. Il semble en effet exceptionnel qu'au cours d'un rachitisme apparaisse une hyperexcitabilité neuro-musculaire avec hypomagnésémie, alors même que la calcémie est normale (36).

Le mécanisme précis de la diminution du magnésium plasmatique au cours du rachitisme commun, n'apparait pas encore clairement. Il est probable que l'échange réalisé au niveau du squelette entre le calcium et le magnésium joue un rôle, mais il n'est pas certain qu'il soit le seul et on ignore de toutes façons les facteurs qui y président.

B - Le magnésium et les rachitismes vitamino-résistants -

Les études du métabolisme magnésien au cours des rachitismes vitamino-résistants sont très peu nombreuses et leurs conclusions sont contradictoires. Mac CANCE (205) a rapporté l'observation d'un rachitisme vitamino-résistant où les bilans magnésiens statiques sont négatifs avant l'admnistration de vitamine D et positif après de fortes doses. GUNTHER et Coll. (127) ont rapporté une observation identique. Par

contre récemment ANAST (4) a particulièrement étudié le métabolisme du magnésium chez un enfant de 4 ans porteur d'un rachitisme vitamino-résistant. Les bilans réalisés sont tout à fait normaux et l'auteur pense qu'on peut expliquer ces résultats contradictoires par la différence de gravité des cas étudiés.

V - HYPOMAGNESEMIE ET VITAMINE D

Longtemps on a pensé qu'il n'existait aucun facteur précis susceptible de favoriser l'absorption intestinale du magnésium. En 1955 cependant MEINTZER et STEENBOCK (224) montrent que la vitamine D possède ce pouvoir chez le rat de façon modérée mais significative. HANNA (131) confirme plus tard cette donnée : soumettant des rats à un régime riche en magnésium il constate que la vitamine D d'une part élève la positivité du bilan magnésien en augmentant l'absorption intestinale, mais d'autre part tend à faire baisser la magnésémie et à augmenter la magnésurie. En 1955 RICHARDSON et WELT (260) reprirent cette étude mais en n'apportant qu'une faible quantité de magnésium dans l'alimentation. Ils aboutissent presque aux mêmes résultats qu'HANNA :l'absorption intestinale du magnésium est augmentée, le bilan magnésien est très positif et il existe une hypomagnésémie nette. Cependant il n'y a pas d'élévation de la magnésurie : cette discordance peut s'expliquer par la pauvreté du régime en magnésium. Ainsi

la vitamine D n'augmente pas par elle-même l'élimination urinaire de ce cation comme le faisaient penser les travaux de HANNA.

De ces différentes investigations on peut conclure que la vitamine D augmente l'absorption intestinale du magnésium et élève la positivité du bilan magnésien. Si elle entraine simultanément une diminution du magnésium extracellulaire c'est qu'elle favorise à l'évidence une redistribution du magnésium à l'intérieur de l'organisme, lui faisant gagner les espaces intra-cellulaires, et selon toute vraisemblance, le système osseux.

Toutes ces études ont été réalisées chez l'animal essentiellement chez le rat mais aussi chez le porc (232) avec des résultats comparables. Par contre l'influence de la vitamine D sur le métabolisme magnésien n'a encore jamais été étudiée chez l'homme. Mais il faut souligner à ce propos que les animaux d'expérimentation recevaient des quantités énormes de vitamine D, impossible à administrer sans danger dans l'espèce humaine. Il n'est toutefois pas interdit de penser que la vitamine D, même employée à des doses thérapeutiques, surtout s'il s'agit de dose unique et massive, puisse expliquer au moins en partie certaines hypomagnésémies transitoires en apparence primitives de l'enfant. Mais ce n'est là qu'hypothèse car il n'est pas certain que les phénomènes observés chez l'animal soient automatiquement transposables à l'homme.

VI - HYPOMAGNESEMIE ET EXSANGUINO TRANSFUSION

BAJPAI, SUGDEN, STERN et DENTON (10) ont récemment étudié chez 16 nouveau-nés les modifications de la magnésémie au cours et au décours de 33 exsanguino transfusions nécessitées par une hyperbilirubinémie. A la lumière de leurs travaux on peut dire qu'il existe pendant l'exsanguino-transfusion un abaissement très significatif du magnésium ionisé du sérum. Il est de l'ordre de 5 à 10 mg/l. Cette diminution est progressive et proportionnelle à la quantité de sang échangé. La répétition à court terme de l'exsanguino-transfusion aggrave encore le trouble sérique. Ultérieurement le taux plasmatique du magnésium ionisé se normalise spontanément en une semaine à 10 jours. Ces modifications restent constamment latentes. Cependant BAJPAI a mis en évidence sur l'électrocardiogramme un aplatissement net mais reversible de l'onde T quand le magnésium ionisé est inférieur à 9,6 mg/l. Aussi pense-t-il qu'il n'est peut-être pas impossible qu'il y ait un rapport entre l'anomalie magnésienne et les accidents mortels subits inexpliqués, rencontrés dans quelques cas rares d'exsanguino-transfusion.

La chute du magnésium ionisé est déterminée par le citrate contenu dans les flacons de sang conservé. L'ion magnésium en effet peut, comme l'ion calcium, très facilement

se combiner avec lui, au point de faire baisser très substantiellement la fraction ionisée du magnésium plasmatique.

Sur le plan pratique on peut donc se demander s'il n'y aurait pas intérêt à administrer du magnésium au cours des exsanguino-transfusions de la même façon que l'on administre du calcium, ou encore à utiliser du sang non pas citraté mais hépariné.

VII - LES AUTRES CAUSES D'HYPOMAGNESEMIE DU NOURRISSON ET DE L'ENFANT

Une hypomagnésémie peut se rencontrer dans divers autres états pathologiques tels que l'acidose diabétique, l'hyperparathyroïdisme primitif, l'hypoparathyroïdie, l'hyperaldostéronisme primitif, l'asthme en période de crises dyspnéiques paroxystiques, certaines néphrites interstitielles ou encore après usage prolongé des corticoïdes et des diurétiques mercuriels ou thiaziques. Nous n'insisterons pas sur ces différentes affections susceptibles de perturber le métabolisme magnésien. Elles ont en effet été rapportées essentiellement chez l'adulte, mais il ne serait cependant pas impossible de les rencontrer chez l'enfant.

CHAPITRE II

LES HYPOMAGNESEMIES CONGENITALES CHRONIQUES AVEC TETANIE HYPOCALCEMIQUE RECIDIVANTE

Il nous a été permis de suivre depuis plus de deux ans et demi dans le service de notre Maître, J. SALET, un nourrisson porteur d'une entité morbide très singulière, jusque là non décrite, faite d'une tétanie hypocalcémique récidivante accompagnée d'une très importante hypomagnésémie. L'étude que nous avons pu en faire nous a permis d'affirmer la relation entre l'hypocalcémie et l'hypomagnésémie. Celle-ci est le phénomène primaire dont la correction même incomplète normalise immédiatement la calcémie et fait disparaitre tous les troubles.

La publication au Canada et en Angleterre de deux observations identiques corrobore la notion d'une maladie métabolique nouvelle : l'hypomagnésémie congénitale chronique.

A - Dans un premier temps nous relaterons les principaux traits des trois observations actuellement connues, puis nous rassemblerons et discuterons ensuite les éléments de cette affection.

Observation n° 1 (Service du Dr J. SALET)

Il s'agit d'un enfant de sexe masculin né le 15 Juin 1965 de parents italiens. Il n'existe aucun antécédent familial particulier. La grossesse a évolué de façon satisfaisante. L'accouchement à terme a été normal. L'enfant qui pesait 3,5 kgs a crié de suite. Le premier mois de la vie se passa sans encombre.

Le 17 Juillet 1965, à l'âge de 32 jours, surviennent les premières convulsions. Celles-ci se renouvellent et imposent l'hospitalisation le 23 Juillet. La calcémie est alors à 44 mg/l. Dès l'arrêt de la thérapeutique calcique intraveineuse de nouvelles convulsions par hypocalcémie surviennent, obligeant à reprendre le même traitement. On administre d'autre part, le 5 Août, une ampoule de 15 mg de vitamine D per os, tandis que le calcium parentéral est remplacé par du calcium buccal.

Un fait se révèle bientôt très intrigant : la magnésémie (*) mesurée à plusieurs reprises, au début du mois d'août est très abaissée : 10 mg/l. L'enfant reçoit alors per os en plus du calcium quotidien, 3 cuillerées à café d'une préparation de lactate de magnésium par jour (une cuillerée à café contient environ 0,50 g de lactate de magnésium, soit 50 mg environ de magnésium métal).

Pendant tout le mois d'août 1965 la calcémie varie entre 80 et 95 mg/l, la magnésémie reste basse entre 7 et 10 mg/l. Par ailleurs l'enfant va bien.

Le 27 août il est repris par sa famille à qui il est demandé de continuer la même thérapeutique. Il est revu le 8 Septembre : sa calcémie est à 94 mg/l. Le 9 septembre le malade vomit ses médicaments : les parents en arrêtent alors l'administration. Le 11 septembre, soit deux jours après, apparait une nouvelle convulsion généralisée qui motive la réhospitalisation : l'enfant a 3 mois. La calcémie est à 72 mg/l et la magnésémie à 4 mg/l. Un traitement calco-magnésien oral stabilise la calcémie autour de 78 mg/l et remonte la magnésémie à 7 mg/l. Le 18 septembre on cesse toute thérapeutique. Dès le 20 septembre, la calcémie est à 57 mg/l avec une phosphorémie à 74 mg/l tandis que calciurie et phosphaturie sont basses.

Un test à la parathormone est pratiqué du 21 au 24 Septembre : 400 unités les deux premiers jours, puis 300 et 100 unités les 3e et 4e jours. La calcémie remonte immédiatement à 100 mg/l, la phosphorémie chute à 43 mg/l. La magnésémie

---

(*) Dosage selon la technique de Bohuon utilisant le réactif de Mann-Yoé

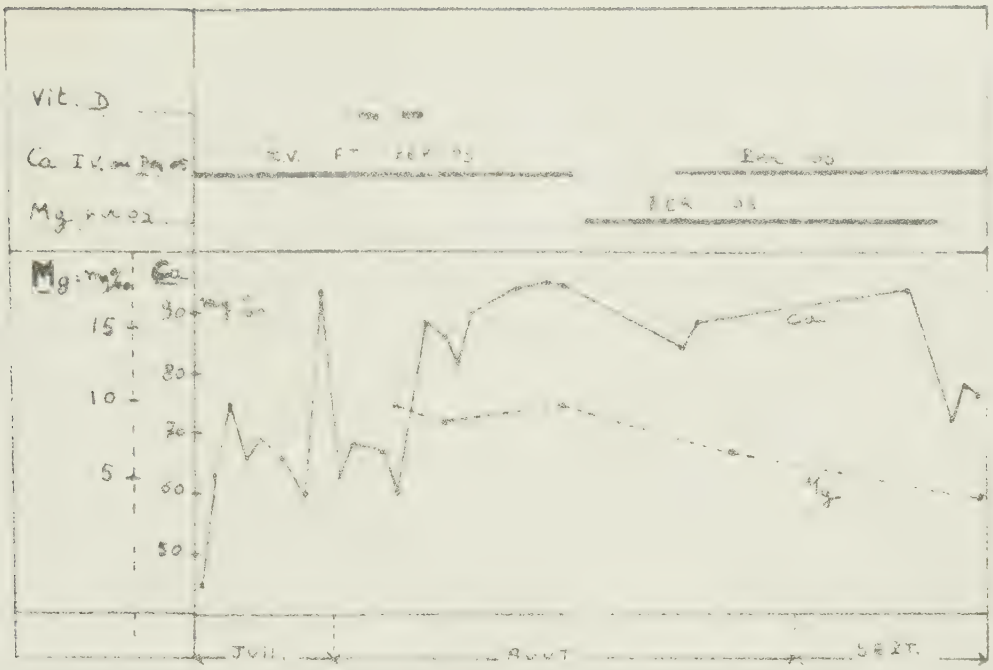


Figure I -

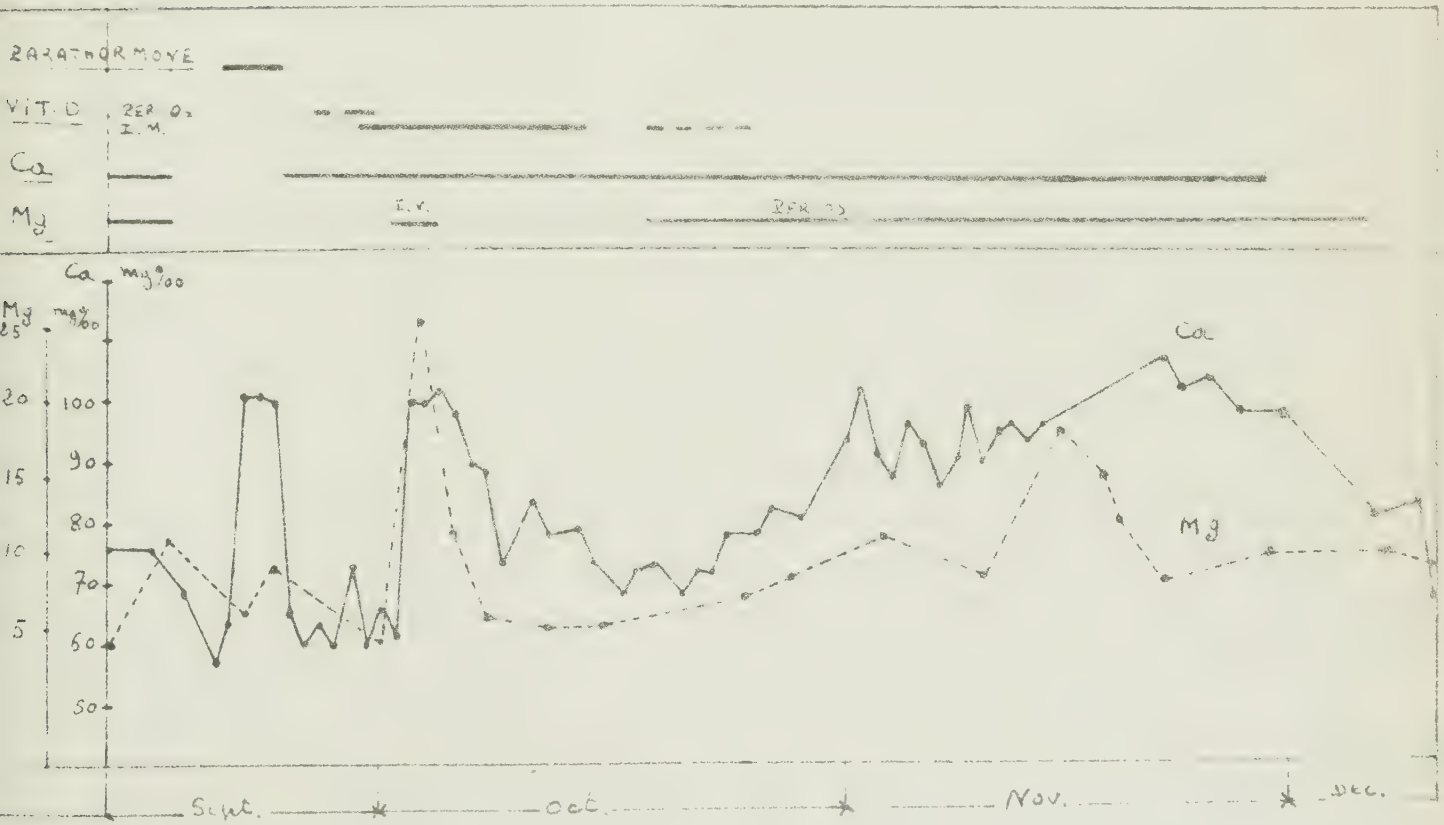


Figure II -

demeure très basse à 6 mg/l. Dès l'arrêt de la parathormone, malgré la prescription de calcium buccal et de 7,5 mg de vitamine D per os, la calcémie rechute immédiatement à 65 mg et la phosphorémie remonte à 70 mg/l le 29 septembre. L'enfant va alors présenter des convulsions journellement jusqu'au 2 octobre malgré la calcithérapie orale et la vitaminothérapie D en l'absence de toute magnésothérapie. Une perfusion calcique et magnésienne est alors entreprise. L'amélioration clinique et biologique est rapide, mais quelques heures après l'arrêt de la perfusion la rechute biologique s'installe, malgré un traitement vitaminique D parentéral massif (7,5 mg de vitamine D2 intra-musculaire par jour) et la calcithérapie orale. Ainsi la calcémie baisse progressivement jusqu'au 16 octobre où elle atteint 71 mg/l, tandis que la magnésémie est à 6 mg/l. On interrompt alors la vitaminothérapie D : l'enfant a reçu en un mois environ 4.500.000 unités de vitamine D par voie intra-musculaire et il reste hypocalcémique.

Le 18 octobre on entreprend une magnésothérapie continue 6 cuillerées à café de lactate de magnésium. L'amélioration est alors rapide et l'enfant va très bien. En 15 jours la calcémie s'est normalisée mais le magnésium sérique reste bas : 10 à 12 mg/l. La calciurie et la phosphaturie restent faibles. Pendant tout le mois de novembre rien n'est modifié du traitement calco-magnésien oral et l'enfant se porte le mieux du monde. La calcémie est normale, mais la magnésémie reste toujours diminuée.

Le 29 novembre la calcithérapie est arrêtée. Le 5 décembre on interrompt la magnésothérapie. Le 11 décembre l'enfant se remet en convulsions. La calcémie est à 68 mg/l. La perfusion calcique n'entraîne qu'une amélioration transitoire sans modification de la magnésémie. Une perfusion magnésienne instituée après rechute, normalise la calcémie et élève la magnésémie.

Dès lors, ce qui n'était jusque là qu'intuition, devient peu à peu assurance. Le diagnostic un moment envisagé d'hypoparathyroïdie doit être abandonné ; il existe par contre une relation de cause à effet entre la recharge magnésienne et la remontée

calcémique, indépendamment de tout apport vitamino-calcique. Le 8 janvier 1966 le sulfate de magnésium parentéral est remplacé par du lactate de magnésium buccal : 3 cuillerées à café par jour. Ceci ne modifie en aucune façon les signes biologiques : la calcémie demeure normale et la magnésémie se stabilise entre 10 et 12 mg/l. Le 20 janvier l'apport calcique buccal, jusque là maintenu est arrêté sans aucun retentissement ni clinique ni biologique.

Le 25 janvier, sous magnésothérapie orale cette fois, un deuxième test à la parathormone (100 u. I.M.) est réalisé : la calcémie passe alors de 100 à 163 mg/l et la phosphorémie de 58 à 35 mg/l. La montée explosive de la calcémie oblige alors à interrompre le test. Mais fait essentiel, la magnésémie non seulement ne s'élève pas, mais s'abaisse de 13 à 7 mg/l. L'effet de la parathormone épuisé, calcémie et phosphorémie reviennent alors à leurs taux antérieurs.

Ultérieurement la magnésothérapie orale est continuée seule. Pendant tout le mois de février 1966, l'état clinique et biologique est satisfaisant, mise à part l'hypomagnésémie persistante. Au milieu du mois de mars on tente la suppression du lactate de magnésium : environ 6 jours après, la calcémie chute de 99 à 78 mg/l et la magnésémie de 11,5 à 7,5 mg/l tandis que l'enfant devient agité. La reprise du magnésium per os (cinq cuillerées à café de lactate) fait remonter seule en 8 jours la calcémie à 100 mg/l et la magnésémie à 17 mg/l.

De mars à octobre 1966, sous magnésothérapie orale, l'enfant va très bien. Sa calcémie est à 100 mg/l. Le 6 octobre on tente un arrêt du magnésium buccal ; le 25 octobre la calcémie est à 81 mg/l et la magnésémie à 5 mg/l. On reprend alors le magnésium oral aux mêmes doses qu'auparavant. Le 3 novembre la calcémie est à 100 mg/l et la magnésémie à 12 mg/l.

De novembre 1966 à avril 1967 la même thérapeutique est poursuivie avec des résultats toujours aussi satisfaisants. Le 12 avril 1967 on tente un nouvel arrêt du magnésium buccal. Le

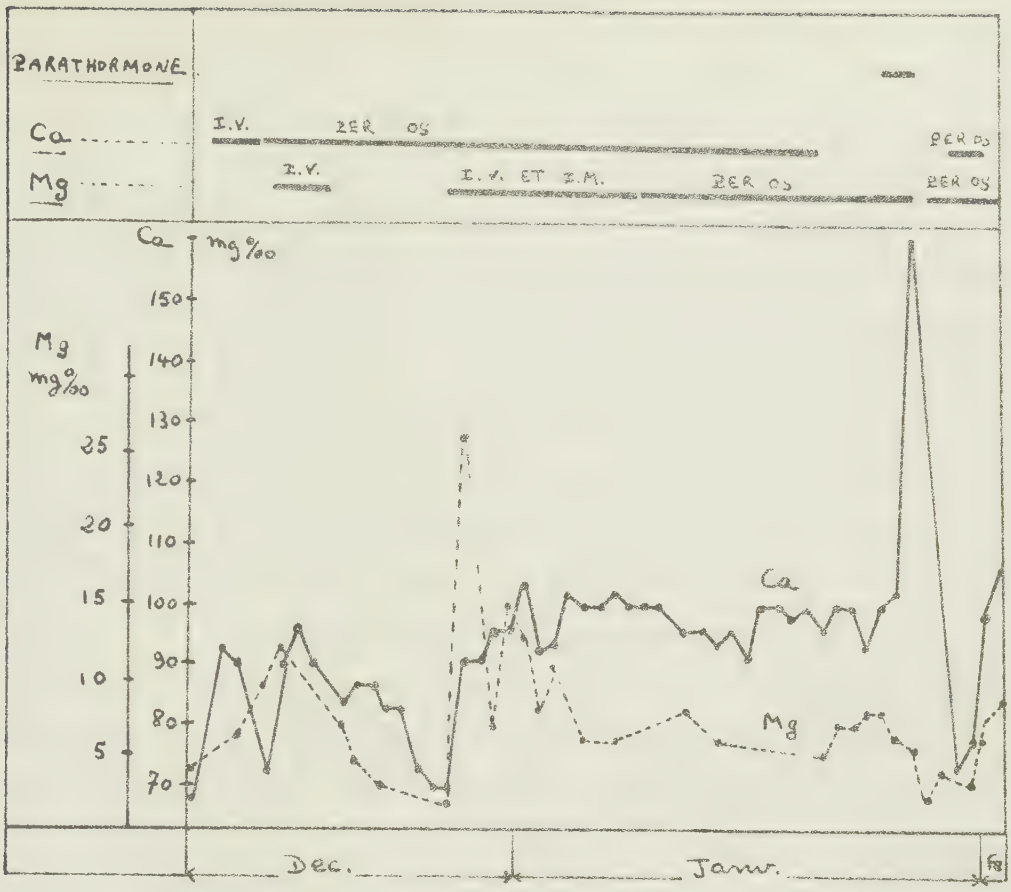


Figure III -

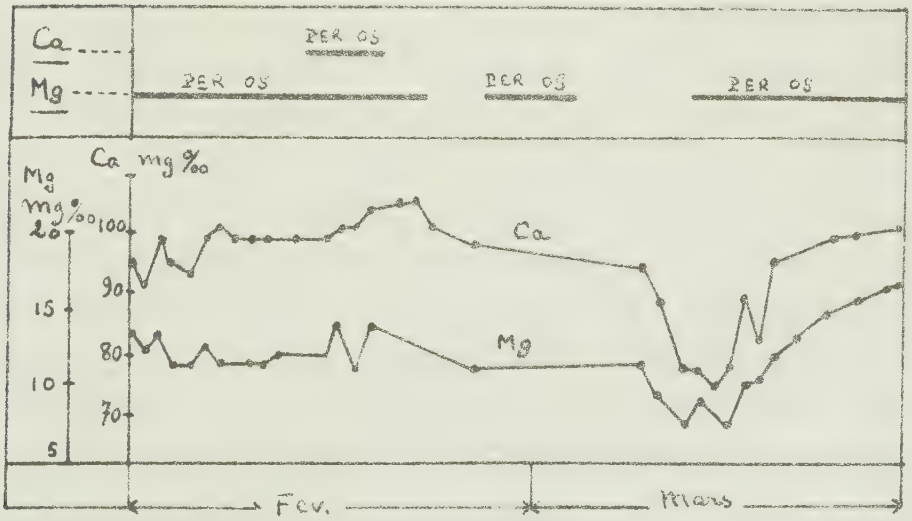


Figure IV -

28 avril la calcémie tombe à 75 mg/l et la magnésémie à 6 mg/l. Le lactate de magnésium, de nouveau administré, normalise la calcémie mais non la magnésémie qui voisine 15 mg/l.

En juillet et octobre 1967 de nouvelles interruptions de la magnésothérapie sont effectuées. A chaque fois la chute de la calcémie et de la magnésémie en quelques jours, oblige à reprendre la thérapeutique par peur de voir survenir des convulsions.

En janvier 1968, toujours soumis au traitement magnésien per os, l'enfant va bien, mène une vie normale, se développe normalement et a l'intelligence de son âge. Sa calcémie est à 100 mg/l mais sa magnésémie est toujours inférieure à 16 mg/l.

Au cours des diverses hospitalisations, de nombreuses autres investigations ont été pratiquées que nous ne ferons que citer : radiographies du crâne, fond d'oeil, électro-encéphalogrammes étaient normaux. L'électrocardiogramme révélait un allongement significatif de Q.T. pendant les périodes d'hypocalcémie. Il n'y avait aucun signe d'insuffisance rénale. Il n'y avait ni hyperamino-acidurie, ni glycosurie. Il ne fut jamais retrouvé de signes radiologiques de néphrocalcinose. L'histologie rénale après biopsie était normale. Aucune altération de l'appareil digestif ne fut retrouvée : une stéatorrhée exagérée ne fut retrouvée qu'une seule fois, le test au xylose, les sucs digestifs, étaient normaux. L'étude histologique de la muqueuse intestinale après biopsie ne montra aucune anomalie. Les examens coprologiques ne mirent en évidence ni mycose, ni parasitose intestinale. Protidémie, électrophorèse des protides, cholestérol total étaient normaux. Il n'y avait pas d'ostéoporose à la radiographie du squelette. Enfin l'iodémie protidique était normale. Par ailleurs l'enfant a toujours eu un bon aspect général.

Certaines explorations méritent d'être relatées plus en détail :

- Plusieurs bilans calciques statiques ont été réalisés dans diverses conditions. Les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous :

Dates	23.11.65 au 29.11.65	7.2.66 au 12.2.66	14.2.66 au 19.2.66	30.5.67 au 2.6.67	2.6.67 au 5.6.67	5.6.67 au 8.6.67
ntrées er os	7 g Surcharge orale de Ca et Mg (après vit. D)	2,68 g Surcharge de Mg seul	12,85 g Surcharge orale de Ca et Mg	3,39 g avec apport de Mg de 780 mg	3,39 g avec apport de Mg de 780 mg	3,39 g avec apport de Mg de 1,070 g) (dont 294mg IM)
orties	1,28 g	2,15 g	7 g	1,388 g	1,833 g	1,736 g
. urines	0,32 g	0,053 g	0,108g	0,088 g	0,093 g	0,106 g
. selles	0,96 g	2,10 g	6,9 g	1,30 g	1,74 g	1,63 g
a retenu	5,72 g ≠≠ 81%	o,53 g ≠≠ 20%	5,85 g ≠≠ 45%	2 g ≠≠ 59%	1,56 g ≠≠ 45%	1,65 g ≠≠ 48,5%

On peut dire que les quantités de calcium retenues sont satisfaisantes et que la supplémentation en magnésium ne retentit guère sur la rétention du calcium.

- De la même façon des bilans magnésiens statiques furent calculés dans diverses conditions :

Deux bilans de 5 jours sous surcharge magnésienne ont donné les résultats suivants :

	Malade	Témoin
	Premier bilan (Mg seul : 3 c.à c. de lactate de magnésium par jour)	
Entrées	324 mg/jour	312 mg/jour
Sorties	122 mg	147 mg
. selles	120 mg	140 mg
. urines	2 mg	7 mg
Absorption	≠≠ 62 %	≠≠ 53 %
	Deuxième bilan (en plus du Mg est donné du Ca per os : 5 g de carbonate de Ca)	
Entrées	332 mg/jour	318 mg/jour
Sorties	95,5 mg	130 mg
. selles	94 mg	116 mg
. urines	1,5 mg	14 mg
Absorption	≠≠ 70 %	≠≠ 59 %

Bilans magnésiens sous surcharge orale

Un bilan magnésien étalé sur trois jours a été réalisé sous surcharge magnésienne parentérale exclusive (1 g par jour de sulfate de magnésium intramusculaire). L'enfant recevait par ailleurs 5 g de carbonate de calcium per os :

Entrées	186 mg/jour
I.M.	98 mg
per os	88 mg
Sorties	136 mg
urines	17 mg
selles	119 mg
Mg retenu	50 mg (≠≠ 27 %)

Bilan magnésien sous surcharge intra-musculaire

Enfin furent réalisés deux bilans magnésiens, étalés sur trois jours, avec des apports de magnésium per os modérés, de 260 mg par jour. Lors d'un troisième bilan effectué sur trois jours, l'enfant reçut, en plus des 260 mg quotidiens de magnésium per os, 98 mg de magnésium chaque jour par voie intra-musculaire, sous forme de sulfate de magnésie.

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

	30.5.67 au 2.6.67	2.6.67 au 5.6.67	5.6.67 au 8.6.67
Entrées (Per os	780mg (260mg/j.)	780mg (260mg/j.)	780mg (260mg/j.)
Entrées (I.M.	---	---	294mg (98mg/j.)
Sorties	300 mg	435 mg	497 mg
. Urines	Traces	Traces	12 mg
. Selles	300 mg	435 mg	485 mg
Mg retenu	480 mg ≠≠ 61,5%	345 mg ≠≠ 44 %	573 mg ≠≠ 53 %

Les résultats de ces divers bilans imposent certaines remarques :

- L'absorption intestinale du magnésium est comprise entre 44 et 70 %.

- La quantité de magnésium absorbée par la muqueuse intestinale ne semble pas influencée de façon très nette par la quantité de magnésium ingéré. Nous devons cependant reconnaître que nous n'avons pas fait de bilans avec des apports très bas de magnésium.

- Les éliminations urinaires enfin sont toujours très basses. Elles n'augmentent que très modérément sous surcharge magnésienne intra-musculaire.

- Des explorations isotopiques au Ca et Mg radio-actifs ont été faites par le Docteur Cl. RAYNAUD.

R E S U L T A T S		Normes de l'enfant
	Ca marqué	
S	80,2 mg/kg	139 ± 46
U	0,868 mg/kg	4 ± 2
I	9,78 mg/kg	3,18 ± 1,06
A	59,88mg/kg	46,7 ± 12,2
		Normes de l'adulte
	Mg marqué	
S	4,86 mEq/kg	2,43 ± 0,50
U	0,018 mEq/kg	0,165 ± 0,034
I	0,111 mEq/kg	0,029 ± 0,010
A	1,154 mEq/kg	0,784 ± 0,192
Absorption	40 %	

S : Pool échangeable
U : Elimination urinaire
I : Elimination intestinale
A : Compartiments d'échanges lents

Explorations isotopiques au Ca et Mg radio-actifs

- Plusieurs tentatives de dosages du magnésium cellulaire ont été faites :

. Le magnésium érythrocytaire mesuré une seule fois s'est révélé un peu bas : 54 mg/l au lieu de 66 mg/l habituellement.

. Le magnésium et le calcium osseux ont été dosés une fois alors que l'enfant recevait un traitement magnésien depuis plusieurs mois et que sa calcémie était normale. Les dosages ont été pratiqués sur un fragment de côte. Les résultats exprimés en pourcentage par rapport au poids sec sont les suivants :

	Calcium osseux en % de poids sec	Magnésium osseux en % de poids sec
Premier témoin	35 %	0,45 %
Deuxième témoin	37 %	0,38 %
Malade	38,5 %	0,23 %

Dosages du Ca et du Mg osseux sous surcharge magnésienne

La teneur osseuse en calcium est donc normale-forte. Par contre la teneur osseuse en magnésium apparait nettement abaissée.

- Il nous a enfin été possible de faire pratiquer plusieurs dosages de la parathormone plasmatique (*). Ces dosages ont été réalisés selon la méthode radio-immunologique. La sensibilité de cette méthode, quant aux dosages dans les plasmas humains, reste encore limitée. Il n'existe en effet que fort peu de préparations très purifiées de parathormone humaine et les standards de référence actuellement utilisés sont d'origine bovine, la parathormone bovine étant proche immunologiquement de la parathormone humaine. Les résultats exprimés en fonction des standards bovins sont différents de ceux exprimés en fonction des standards humains. Afin d'éliminer cet écart S.A. BERSON et R.S. YALOW utilisent comme standart un plasma d'hyperparathyroïdien. Les résultats sont donc exprimés en équivalence de volume avec ce plasma. (Ainsi par exemple un taux de 20 µ 1 équiv./ml signifie que 1 cm3 du plasma étudié contient autant de parathormone que 20 µl du plasma standard). Selon BERSON les chiffres retrouvés chez un sujet normal ne dépassent pas en règle 10 à 15 µl-quiv./ml. Des valeurs supérieures à 20 µl-équiv./ml doivent être considérées comme significativement élevées.

(*) Dosage réalisé par le Dr SALOMON A. BERSON et Dr ROSALYN S. YALOW, Radioisotope Service, Veterans Administration Hospital, Bronx, New York, (U.S.A.).

Trois dosages de parathormone ont été effectués chez notre malade. L'échantillon du premier dosage a été prélevé 6 jours après l'interruption de la magnésothérapie. La calcémie était alors à 100 mg/l et la magnésémie, qui amorçait sa chute était à 12 mg/l. Cinq jours après elle était à 9 mg/l. Simultanément nous avons fait doser la parathormone chez deux sujets témoins de même âge et chez un pseudo-hypoparathyroïdien. Les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous.

Sujets	Valeur en µéquiv./j o/ml	Signification
Malade 18-4-67) Calcémie 100mg/l) Magnésémie 12mg/l)	54	Taux très au-dessus de la normale
Pseudohypoparathyroïdie	18	95% des sujets normaux ont des taux inférieurs à 18
Premier témoin	7	normal
Deuxième témoin	7	normal

Premier dosage de la parathormone plasmatique

Nous avons ultérieurement fait pratiquer deux autres dosages de parathormone chez notre petit malade. L'un des échantillons avait été prélevé alors que la magnésothérapie était arrêtée depuis plusieurs jours, que la calcémie était à 75 mg/l et que la magnésémie était à 9,9 mg/l. L'autre prélèvement fut fait sous traitement magnésien continu, la calcémie étant à 100 mg/l et la magnésémie à 16 mg/l.

Les résultats furent les suivants :

	Conditions des prélèvements	Résultats en µl-equiv. Fi/ml
Malade 24-6-67	Arrêt prolongé de la magnésothérapie Calcémie : 75 mg/l Magnésémie : 9,9mg/l	Supérieur à 1.000
Malade 13-9-67	Sous magnésothérapie permanente Calcémie : 100 mg/l Magnésémie : 16 mg/l	20
Témoin		150

Deuxième et troisième dosages
de la parathormone plasmatique

Ces résultats appellent certaines remarques : il est indiscutable que sans supplémentation en magnésium le taux parathormone de notre malade est très élevé. La discordance qui existe entre le premier et le deuxième dosage peut s'expliquer par la différence des délais d'interruption de la magnésothérapie, court dans le premier cas (6 jours), beaucoup plus long dans le deuxième. Nous nous expliquons mal le résultat anormalement élevé du témoin lors du dernier dosage.

Quoi qu'il en soit un point fondamental est d'ores et déjà acquis : spontanément notre malade a un taux de parathormone circulante indiscutablement augmenté. Sous l'effet de la magnésothérapie ce taux chute de façon considérable.

Signalons pour terminer que le taux du magnésium sérique des parents de notre malade est strictement normal : 22 mg/l chez le père et 18,5 mg/l chez la mère.

Telle est donc l'histoire de cet enfant qui a présenté des convulsions hypocalcémiques récidivantes depuis l'âge d'un mois et chez qui a été mis en évidence une hypomagnésémie considérable. Le fait primordial est que l'hypocalcémie et les convulsions ne sont contrôlées ni par la calcithérapie ni par la vitamine D_2 donnée massivement, mais exclusivement par la prise continue de magnésium. Il suffit d'ailleurs que celui-ci soit donné par la bouche à doses très modérées ; mais le seul fait de le supprimer fait réapparaitre en quelques jours tous les symptômes. Ceux-ci disparaissent de nouveau quand le traitement est repris.

-Observation n° 2 (PAUNIER et Coll.) (251)-

Le malade étudié par ces auteurs n'a pas encore fait l'objet d'une publication détaillée ; nous en avons eu connaissance dans un abstract de la 35e Réunion Annuelle de Pédiatrie de Philadelphie. Il s'agit là d'un cas absolument superposable au nôtre, intéressant un enfant de sexe masculin qui présente ses premières convulsions à l'âge de 6 semaines.

-Observation n° 3 (FRIEDMAN et Coll.) (116)-

FRIEDMAN, HATCHER et WATSON ont rapporté en Avril 1967 le troisième cas d'hypomagnésémie congénitale chronique avec tétanie hypocalcémique récidivante. Il s'agit d'un garçon qui est né en mai 1965 de parents Indiens de l'Est Africain. Le père et la mère sont cousins-germains. C'est le deuxième enfant de la fratrie. La grossesse s'est déroulée normalement ainsi que l'accouchement. Le nouveau-né qui pesait 3,400 kgs à la naissance passa sans encombre les premiers jours de la vie et quitta l'hôpital à l'âge d'une semaine.

C'est à l'âge de 23 jours que surviennent des convulsions généralisées qui imposent la réhospitalisation. L'enfant à l'entrée est très irritable et présente des mouvements convulsifs. Il n'existe aucune autre anomalie clinique. Les examens biologiques sanguins alors pratiqués (glycémie, azotémie, natrémie, kaliémie, chlorémie, hémogramme) sont normaux ainsi que le liquide céphalo-rachidien. La chromatographie des acides aminés urinaires est normale. Les urines sont stériles. L'hémoculture est négative. Les radiographies du thorax, du crâne et des os longs sont normales. L'électro-encéphalogramme ne montre pas d'anomalies spécifiques. Par contre la calcémie est basse : 75 mg/l. La phosphorémie est à 64 mg/l et les phosphatases abalines sont à 38 unités King Armstrong pour 100 ml. La calcithérapie intra-veineuse alors instituée augmente la calcémie mais l'enfant continue cependant à présenter des convulsions. Dès l'arrêt de cette thérapeutique le taux du calcium sérique chute jusqu'à atteindre 55 mg/l. La magnésémie, mesurée au bout de trois semaines d'évolution, est trouvée très basse : 7 mg/l. L'enfant reçoit alors à deux reprises une injection intra-musculaire de 30 mg de magnésium sous forme de sulfate de magnésium. Après chacune des injections l'amélioration est spectaculaire car rapidement convulsions et hyperirritabilité disparaissent. Cependant la rémission des troubles est transitoire et ne dépasse pas 48 heures, la calcémie tombant alors autour de 65 mg/l et la magnésémie à 2 mg/l tandis que les convulsions réapparaissent. L'injection intra-veineuse en 45 minutes, de 36 mg de magnésium améliore rapidement l'état clinique. Dès lors 3 g de glycéro-phosphate de magnésium (soit 320 mg de magnésium) sont donnés chaque jour per os. La calcémie se normalise, mais la magnésémie n'atteint que la limite inférieure de la normale. L'amélioration se maintient aussi longtemps que la supplémentation magnésienne orale est poursuivie.

La calcémie et la magnésémie des parents et du frère de l'enfant étaient normales.

En juin et juillet 1965, sous supplémentation orale de magnésium, des bilans statiques calcique et magnésien sont pratiqués durant deux périodes de quatre jours chacune. Le bilan calcique est positif : en moyenne 141 mg par jour. Le bilan magnésien l'est aussi d'environ 63 mg par jour en moyenne alors que l'apport quotidien de magnésium est de 358 mg. Pendant ces investigations la magnésurie est égale ou inférieure à 6 mg par 24 heures et la calciurie égale ou inférieure à 17 mg par 24 heures.

Cinq semaines après, l'enfant ne reçoit plus par la bouche qu'un gramme de glycéro-phosphate de magnésium par jour, représentant un apport quotidien de 103 mg de magnésium. Un nouveau bilan magnéso-calcique est alors réalisé pendant une période de 4 jours. Le bilan calcique est positif de 170 mg par jour, mais le bilan magnésien ne l'est que de 3 mg par 24 heures. La magnésurie quotidienne est de 3 mg. A la fin du bilan la magnésémie et la calcémie chutent respectivement à 5 mg/l et à 62 mg/l, tandis que le nourrisson devient irritable et présente de petits mouvements convulsifs. Bientôt même de grandes convulsions généralisées s'installent et obligent à donner du magnésium par voie intra-veineuse : ce qui entraine une sédation immédiate des troubles. Ultérieurement la prise orale quotidienne de glycéro-phosphate de magnésium est portée de nouveau à 3 g, ce qui maintient comme précédemment la calcémie et la magnésémie à un taux satisfaisant.

En janvier 1966 l'enfant va si bien que sa mère diminue d'elle même l'apport de magnésium. Calcémie et magnésémie diminuent mais l'enfant ne présente aucun trouble. On

décide donc en mars 1966 d'interrompre totalement la magnésothérapie pour voir si l'enfant peut s'en passer complètement. Cependant au bout de cinq semaines l'enfant présente des convulsions. La magnésémie est à 3 mg/l et la calcémie à 72 mg/l. La magnésothérapie est alors réadministrée avec un total succès.

En juillet 1966 l'enfant a 14 mois. On pratique un bilan magnéso-calcique sur une période de 4 jours, l'apport de magnésium étant de 635 mg/24 heures. La positivité du bilan magnésien est de 32 mg par jour et celle du bilan calcique de 200 mg par jour. L'apport quotidien de magnésium est alors diminué à 108 mg, ce qui représente un apport normal pour un nourrisson de cet âge. Le bilan magnésien se révèle alors négatif de 10 mg par 24 heures ; le bilan calcique ne se modifie par contre pas. La magnésurie pendant cette période varie de 0,5 à 1,3 mg par 24 heures. La magnésémie tombe à 7,5 mg/l et la calcémie à 80 mg/l. L'enfant devient alors irritable et trémulant. L'apport quotidien de magnésium est alors de nouveau porté à 635 mg. Le bilan magnésien devient positif de 40 mg par jour. L'enfant sort de l'hôpital en août 1966.

A l'âge de 20 mois l'enfant va bien ; il se développe normalement. Il n'existe aucun trouble neurologique. La magnésothérapie doit de toute façon être continuée en permanence.

B - <u>Description clinique synthétique de la maladie</u> -

A la lumière de ces trois observations - les seules actuellement connues - il est possible de regrouper les principaux traits cliniques de l'affection.

- Sexe - facteurs raciaux - étiologie -

Dans les trois observations les enfants atteints sont tous de sexe masculin. Un des malades est né de parents Italiens, un autre de parents Indiens de l'Est Africain. Pour le dernier l'origine raciale n'est pas précisée. L'étiologie de l'affection nous échappe encore complètement. Cependant un point mérite d'être souligné : les parents du malade de FRIEDMAN sont cousins-germains et bien qu'il n'existe aucune consanguinité dans les deux autres cas, on peut se demander s'il ne pourrait pas s'agir d'une maladie héréditaire à transmission récessive.

- Les principaux signes de la maladie -

L'affection débute dans les premières semaines de la vie, entre le 23e et le 45e jour . Il existe donc, et c'est important, un intervalle libre de plusieurs semaines entre la naissance et les premiers troubles.

Les signes révélateurs ne sont pas spécifiques. Ce sont essentiellement des signes d'hyperexcitabilité diffuse de type tétanique : trémulations de la face et des membres au moindre bruit, à la moindre excitation cutanée, au moindre choc sur le berceau ; accès d'hypertonie pour des excitations minimes ; cris avec agitation. Tous ces signes annoncent en règle la survenue des crises convulsives, le plus souvent cloniques, parfois seulement toniques, en tous cas toujours impressionnantes par leur extrême intensité et leur persistance. Elles sont récidivantes en dehors d'un traitement approprié. L'examen clinique, en dehors des périodes de convulsions met en évidence outre l'hyperexcitabilité diffuse, un signe de Chvostek souvent mais ce n'est pas constant et un signe de Trousseau. Le reste de l'examen clinique est normal.

Les examens complémentaires sont indispensables au diagnostic. Deux sont essentiels ; le dosage de la calcémie et celui de la magnésémie. La calcémie est très abaissée, parfois inférieure à 45 mg. La magnésémie est fortement diminuée, inférieure à 8 mg/l, pouvant parfois atteindre 4 mg/l et même 2mg/l comme dans le cas de FRIEDMAN. Fait très important elle s'accompagne d'une hypomagnésurie nette : moins de 0,35 mg par kilog et par 24 heures (normalement : 1 à 1,5 mg/kg/24 h.). La phosphorémie varie entre 64 et 74 mg/l : elle est donc à la limite supérieure de la normale pour l'âge. Phosphaturie et calciurie sont basses. Le taux des phosphatases alcalines est élevé : il atteint 38 unités King-Armstrong dans le cas de FRIEDMAN (normal : 10 à 14 unités K. A.). Les autres examens biologiques sanguins sont normaux. L'étude de la digestion est normale. Les examens électriques ne sont pas d'un grand secours. L'électro-cardiogramme peut montrer un allongement de QT en rapport avec l'hypocalcémie. L'électro-encephalogramme montre tantôt un tracé normal, tantôt un tracé quelque peu perturbé par des anomalies non spécifiques.

La pratique de bilans statiques magnésien et calcique est d'un grand intérêt. Les bilans calciques sont toujours et en toutes circonstances nettement positifs. Les bilans magnésiens donnent des résultats qui ne sont pas identiques dans toutes les observations. Pour notre part tous les bilans que nous avons faits - avec ou sans apport magnésien supplémentaire - se sont révélés positifs dans des proportions identiques. Dans l'observation de FRIEDMAN par contre les bilans magnésiens sont positifs quand l'apport oral de magnésium est élevé, à l'opposé ils sont négatifs si l'apport oral de magnésium est identique à celui d'un sujet normal de même âge. Ces notions sont essentielles pour l'interprétation pathogénique.

L'exploration isotopique au calcium radio-actif nous a montré que le pool calcique échangeable est diminué, que l'élimination urinaire est diminuée, que l'élimination intestinale est augmentée et qu'il existe un compartiment d'échange lent (A) très augmenté.

L'exploration isotopique au magnésium radio-actif réalisée en dehors de toute surcharge thérapeutique en magnésium, a objectivé une augmentation du pool magnésien échangeable, une diminution de l'élimination urinaire, une augmentation de l'élimination intestinale et une augmentation du compartiment d'échange lent. L'absorption était de 40 %.

Un test à la parathormone a été effectué dans notre cas à deux reprises : une première fois sans aucune supplémentation magnéso-calcique et la réponse fut de type normoparathyroïdien ; une deuxième fois en période de surcharge magnésocalcique et il s'ensuivit une réponse dangereuse par l'intensité de l'hypercalcémie obtenue. réponse encore plus forte que celle d'un hypoparathyroïdien, et qui dut faire interrompre l'épreuve.

Enfin les dosages de la parathormone plasmatique réalisés chez notre malade en dehors de toute surcharge magnésienne ont montré l'existence de taux très élevés. Ceux-ci diminuaient considérablement sous thérapeutique magnésienne continue.

- <u>L'évolution de la maladie</u> -

L'évolution est tout à fait caractéristique. Sans traitement les convulsions persistent et il n'est pas douteux que plus ou moins rapidement le pronostic vital serait mis en jeu. L'évolution ne peut être favorable que si un traitement

simple mais univoque est mis en route : la magnésothérapie. En effet la calcithérapie orale est sans effet. La calcithérapie intra-veineuse ne remonte la calcémie que transitoirement. Elle peut faire cesser les convulsions comme chez notre petit malade, elle peut aussi rester sans effet sur celles-ci comme dans le cas de FRIEDMAN. De toute façon la chute de la calcémie est immédiate dès l'arrêt de la calcithérapie veineuse. La magnésémie n'est par ailleurs en rien modifiée. L'administration de vitamine D, même à très fortes doses et par voie intra-musculaire, est sans effet.

Sous l'influence de la magnésothérapie par contre - par voie parentérale ou par voie orale - l'évolution est du tout au tout bouleversée tant l'effet est spectaculaire : toute symptomatologie clinique disparait rapidement ; en 1 à 3 jours la calcémie se normalise à 100 mg/l et la magnésémie s'élève jusqu'aux environs de 14 à 16 mg/l, mais sans toutefois se normaliser complètement. En cas d'arrêt de cette thérapeutique, la rechute biologique et clinique s'installe en 5 à 15 jours. La reprise du traitement entraine de nouveau la sédation des troubles et la normalisation de la calcémie.

Le recul est encore insuffisant pour savoir si le trouble métabolique est susceptible de disparaitre spontanément ou au contraire s'il est définitif et si alors le traitement magnésien devra être continué indéfiniment.

Après deux ans et demi d'observation aucun autre trouble n'a été signalé chez ces malades.

- Le diagnostic -

Le diagnostic positif repose sur la constatation d'une hypomagnésémie très prononcée avec hypomagnésurie chez un malade présentant un tableau de tétanie hypocalcémique entre

la 3è et la 6è semaine de la vie. C'est dire l'importance dans les tétanies du jeune nourrisson, d'associer le dosage du magnésium sérique à celui du calcium. La disparition des troubles sous magnésothérapie seule et leur réapparition lors de sa suppression, signent de façon certaine le diagnostic de cette maladie congénitale chronique.

Le diagnostic différentiel ne doit pas poser de grands problèmes. On éliminera facilement les diverses tétanies où la magnésémie est peu ou pas modifiée : tout d'abord les fréquentes tétanies hypocalcémiques néo-natales et des premières semaines, dans le déterminisme desquelles on invoque une hypoparathyroïdie fonctionnelle transitoire, ou l'existence de besoins calciques accrus. La calcithérapie en fait, de toute façon, disparaitre les troubles rapidement. On éliminera aussi les tétanies hypocalcémiques du rachitisme précoce facilement curable par la calcithérapie et la vitaminothérapie D. L'hypoparathyroïdie congénitale pourrait poser un problème plus difficile car le test à la parathormone pourrait plaider en sa faveur. Cependant plusieurs facteurs permettent de rejeter ce diagnostic : la phosphorémie n'est pas aussi élevée que dans les insuffisances parathyroïdiennes chroniques ; l'hypomagnésémie, surprenante par son intensité, ne se modifie en rien lors du test à la parathormone enfin les troubles présentés par le malade résistent à plusieurs millions d'unités de vitamine D intra-musculaire, mais sont réversibles par l'administration de magnésium, ce que nous avons vérifié ne pas exister au cours de l'hypoparathyroïdie vraie.

En réalité le problème diagnostique différentiel majeur - tout au moins initialement - est posé par les hypomagnésémies néo-natales transitoires qui s'accompagnent en règle aussi de tétanie et d'hypocalcémie. La symptomatologie clinique s'extériorise souvent - mais c'est inconstant - plus

précocement ; fait capital, il existe une élévation franche de la magnésurie, 5 à 10 fois supérieure à la normale. Enfin et surtout l'institution d'une thérapeutique magnésienne de courte durée guérit définitivement ces malades.

- Le traitement -

Le traitement repose sur l'administration exclusive d'un sel de magnésium. En urgence on peut recourir à l'administration intra-veineuse ou intra-musculaire de sulfate de magnésium : 0,5 à 1 cm3 de solution à 33 % deux à trois fois dans la journée sont en règle suffisants, bien que nous ayions eu personnellement recours à des doses plus fortes (jusqu'à 2 et 3 g de sulfate de magnésium par 24 heures). La magnésothérapie buccale fera suite à la magnésothérapie parentérale. Elle peut être aussi instituée d'emblée si l'état du malade le permet. Notre préférence a été au lactate de magnésium à doses modérées : 3 à 6 cuillerées à café par 24 heures, soit 150 à 300 mg de magnésium quotidiennement. Ce traitement sera dès lors poursuivi en permanence. La calcithérapie associée n'est pas nécessaire.

Toute autre thérapeutique en l'absence de magnésothérapie est illusoire, voire dangereuse.

C - Discussion physiopathologique -

1 - L'expression clinique de l'hypomagnésémie -

L'expression clinique de l'hypomagnésémie est difficile à apprécier dans cette maladie, comme d'ailleurs dans la plupart des hypomagnésémies publiées dans la littérature, car la calcémie, même quand elle est encore normale, a toujours tendance à s'abaisser en pareil cas. Il est donc malaisé de

préciser ce qui revient respectivement à la chute du calcium ionisé ou à celle du magnésium ionisé au niveau des effecteurs neuro-musculaires.

FRIEDMAN a vu les convulsions persister chez son malade malgré la remontée de la calcémie, sous perfusion calcique. Nous n'avons pas, pour notre part, observé ce fait, bien au contraire puisque aucune convulsion n'est survenue chez notre enfant en période de normo-calcémie et nous pensons que la tétanie était chez lui essentiellement induite par l'hypocalcémie. Cependant un fait nous a intrigué : après le premier test à la parathormone, l'enfant a présenté des convulsions subintrantes alors que la calcémie était comprise entre 60 et 65 mg/l. Or avant le test, la calcémie était à 57 mg/l et il n'y avait point eu de convulsions. Entre ces deux périodes, le nourrisson, qui ne recevait aucune thérapeutique magnésienne, a vu sa magnésémie passer de 11 à 4 mg/l.

En période de normocalcémie nous n'avons jamais observé de stigmates cliniques ou électriques d'hypomagnésémie. En période thérapeutique, avec une magnésémie à 12 mg/l et une calcémie à 100 mg/l, il n'existe ni convulsions, ni signe de Chvostek, ni signe de Trousseau, ni anomalie de l'electromyogramme ou de l'électro-encéphalogramme. Mais lorsque la supplémentation magnésienne est interrompue et que l'enfant amorce le syndrome hypocalcémique qui le mènera aux convulsions, il commence à être nerveux et irritable alors même que sa calcémie est encore presque normale.

En définitive, nous pensons que l'hypomagnésémie exagère la sensibilité à l'hypocalcémie, ce qui pose le problème des relations magnéso-calciques à l'échelon cellulaire dans l'extériorisation clinique des tétanies hypomagnésémiques normo-calcémiques.

2 - La pathogénie de l'hypomagnésémie -

Il ne fait pas de doute que le trouble fondamental de cette affection réside dans l'hypomagnésémie : d'abord parce que son intensité est fantastique, ensuite parce que la magnésothérapie seule suffit à normaliser la calcémie. Préciser l'origine de cette hypomagnésémie congénitale reste actuellement très difficile. Un certain nombre d'étiologies peuvent toutefois être facilement éliminées. Ainsi une fuite exagérée du magnésium dans l'urine est tout à fait hors de cause car il est bien établi que la magnésurie est très faible, inférieure même à la normale. Un syndrome de malabsorption intestinale peut être tout aussi catégoriquement rejeté car les dosages de graisses dans les selles, le test au xylose, l'examen des sucs pancréatique et gastrique de même que l'examen histologique de la muqueuse du grêle après biopsie, sont strictement normaux. De la même façon une malabsorption congénitale isolée des alcalino-terreux est impossible car tous les bilans calciques pratiqués sont positifs. Enfin une fuite endogène exagérée du magnésium vers l'os ne semble pas pouvoir être retenue car une biopsie osseuse nous a montré que la concentration en magnésium du squelette était plutôt diminuée.

Deux hypothèses peuvent par contre être formulées, qui d'ailleurs ne s'excluent pas mutuellement :

a) - Une malabsorption intestinale congénitale élective du magnésium est le premier mécanisme qui doit être envisagé. En effet plusieurs éléments en imposent pour une carence magnésienne :

- le faible taux de la magnésurie, spontanément et après injection parentérale de magnésium.

- La faible teneur en magnésium du squelette, même après une longue période de recharge magnésienne orale.

- Le début des troubles plusieurs semaines après la naissance et non immédiatement comme le voudrait vraisemblablement un autre trouble du métabolisme magnésien.

- La relative longueur - tout au moins après un certain temps d'évolution - de la période s'écoulant entre l'arrêt de la thérapeutique et la rechute clinique et biologique.

FRIEDMAN admet cette notion de carence magnésienne et la met sur le compte d'une malabsorption intestinale élective du magnésium. Il appuie sa conviction sur les résultats des bilans magnésiens statiques qu'il a pratiqués : il a trouvé que ces bilans sont négatifs quand le régime ne comporte pas de supplémentation magnésienne et qu'ils sont faiblement positifs quand est apporté à l'enfant un surplus oral de magnésium. Cette façon d'expliquer l'hypomagnésémie est attrayante, mais demande à être confirmée car tous les bilans magnésiens que nous avons pour notre part réalisés sont positifs et dans les mêmes proportions, que l'apport oral de magnésium soit fort ou modéré. Cependant nous devons reconnaitre que nous n'avons pas fait de bilan avec un apport minime de magnésium. Il faut reconnaitre de même que si les taux d'absorption que nous avons trouvés sont satisfaisants en valeur absolue, ils doivent être considérés comme faibles si on admet la notion de carence. Toutefois l'exploration isotopique au magnésium radio-actif pratiquée en dehors de toute magnésothérapie nous a montré que l'absorption de l'isotope était identique chez notre malade et chez un témoin.

b) - Une autre hypothèse doit être envisagée : celle d'un trouble de la régulation de la magnésémie touchant la perméabilité cellulaire au magnésium ou ses échanges. Un argument de poids en faveur de cette thèse réside dans la persistance d'une hypomagnésémie modérée après surcharge magnésienne prolongée. Il est malheureusement difficile d'étayercette théorie car la régulation de la magnésémie est encore trop mal connue. Nous savons que la parathormone,l'aldostérone et la thyroxine y jouent un rôle, mais à aucun moment chez ces malades, il n'a pu être mis en évidence un trouble primitif de la parathyroïde, de la cortico-surrénale ou de la thyroïde. Cependant rien n'empêche de penser que ces enfants manquent congénitalement d'un facteur important de cette régulation.

c) - En conclusion, deux hypothèses s'affrontent pour expliquer l'hypomagnésémie :
- Une malabsorption intestinale élective du magnésium ;
- Un trouble des transferts cellulaires du magnésium.

Il ne parait pas possible de trancher de façon catégorique entre ces deux mécanismes. L'un et l'autre permettent d'expliquer les troubles présentés. Il nous faut cependant remarquer que ces deux possibilités étiologiques ne s'excluent pas mutuellement et qu'une malabsorption intestinale élective du magnésium peut très bien s'intégrer dans un trouble diffus des échanges magnésiens. Les résultats des bilans et leur variabilité selon les auteurs, ne vont pas à l'encontre de cette éventualité. On peut en effet penser que la qualité des échanges puisse ne pas être identique chez tous les malades et dans tous les territoires de l'organisme ; c'est ainsi que l'on pourrait comprendre les discordances qui existent entre les résultats des bilans magnésiens pratiqués par FRIEDMAN et les nôtres.

Dans l'état actuel de nos connaissances, on ne peut donc proposer de pathogénie univoque. Un rapprochement peut être fait, à ce propos, avec les rachitismes vitamino-résistants où ni les épreuves au calcium et au phosphore radio-actif, ni les épreuves avec des éléments stables n'ont pu établir s'il s'agissait d'une maladie intestinale d'absorption ou d'une maladie générale des transferts phosphatés ou calciques.

La discussion entre la malabsorption congénitale élective isolée du magnésium et trouble de la régulation de la magnésémie par anomalie des transferts n'est pas sans intérêt pratique. Si en effet on ne court aucun risque de surcharge en cas de malabsorption en administrant per os de grosses doses de magnésium, au besoin indéfiniment, il en est tout autrement si le sujet accumule le magnésium donné dans ses tissus. Dans ce dernier cas l'apport thérapeutique de 300 à 500 mg de magnésium par jour per os tel qu'il est effectué chez ces nourrissons, pourrait devenir dangereux à la longue. Mais le trouble congénital persistera-t-il indéfiniment ? Se compensera-t-il avec l'âge ? Il est encore impossible d'en préjuger.

De toute façon, ces malades atteints d'hypomagnésémie chronique congénitale sont sur le plan thérapeutique "magnéso-dépendants" car ils réclament en permanence une surcharge magnésienne et c'est d'ailleurs sous l'angle carentiel magnésien que sont le mieux comprises les relations qui existent entre l'hypocalcémie et l'hypomagnésémie.

3 - <u>Physiopathologie de l'hypocalcémie induite par l'hypomagnésémie</u> -

Les relations qui existent entre le métabolisme du calcium et celui du magnésium, ont été étudiées dans un chapitre précédent (cf. p.58), aussi ne rappellerons-nous

que les éléments indispensables à la compréhension des phénomènes qui nous intéressent actuellement.

Les hypocalcémies secondaires à des hypomagnésémies sont connues depuis un certain temps déjà en expérimentation animale comme en clinique humaine. Des jeunes veaux longtemps nourris exclusivement au lait (283, 196) développent une carence magnésienne et voient s'installer une tétanie hypocalcémique qui aboutit en règle spontanément à la mort. Des syndromes tout à fait semblables ont été décrits chez l'homme adulte (109, 133, 11, 254, 186) au cours des malabsorptions digestives. Chez le veau comme chez l'homme l'administration de magnésium seul fait disparaitre les troubles cliniques, élève la magnésémie et normalise la calcémie en dehors de tout apport supplémentaire calcique.

Nous possédons actuellement quelques données expérimentales, cliniques et biochimiques à partir desquelles on peut tenter d'échafauder une hypothèse physiopathologique. Nous savons depuis déjà un certain temps (222) que le magnésium osseux du sujet normal, fixé à la surface des cristaux d'hydroxyapatite est labile et peut rapidement suppléer aux éventuels besoins de l'organisme. Un équilibre s'établit d'ailleurs entre le magnésium de l'os et celui du milieu extra-cellullaire, ce qui permet aux variations du magnésium plasmatique d'être rapidement compensées. Cependant une carence prolongée en magnésium peut épuiser la réserve osseuse et la magnésémie ne pourra alors se maintenir à la normale. En cas de carence magnésienne l'os perd donc du magnésium mais il s'enrichit en retour en calcium. A l'opposé quand l'os perd du calcium - comme lors du rachitisme - il s'enrichit en magnésium. Nous savons d'autre part que le pool calcique étudié chez notre malade, est nettement diminué comme il l'est chez le veau carencé en magnésium (196) et chez le malade atteint de

malabsorption digestive rapporté par Petersen (254). Nous savons aussi que la teneur osseuse en calcium du veau carencé en magnésium est augmentée (196) comme l'est aussi celle du malade de Petersen (254). Enfin LARVOR (196) a montré que les parathyroïdes des veaux en carence magnésienne, sont franchement hyperplasiques.

A la lumière de ces faits bien établis, il est possible de proposer une hypothèse pour expliquer l'hypocalcémie des carences en magnésium :

- le trouble magnésien primitif (malabsorption élective ou troubles des transferts magnésiens cellulaires) fait baisser le taux de magnésium des espaces extra-cellulaires, ce qui entraine un appel de magnésium osseux, qui ne peut d'ailleurs que compenser imparfaitement l'hypomagnésémie.

- La place laissée libre par le magnésium dans l'os est rapidement prise par le calcium qui s'y fixe énergiquement et il y a concomitemment diminution du pool calcique osseux échangeable.

- la résultante de ce processus est la baisse de la calcémie.

- celle-ci entraine logiquement une hyper-activité parathyroïdienne réactionnelle, mais qui se heurte à la force d'attraction de l'os pour le calcium, d'où l'absence de déminéralisation osseuse observée.

- dès que du magnésium est administré, son taux extra cellulaire s'élève et il pourra alors se fixer sur l'os d'où il libèrera le calcium qui avait pris sa place. Celui-ci, gagnant les espaces extra-cellulaires, fait remonter la calcémie.

4 - L'état des parathyroïdes au cours des hypomagnésémies congénitales -

Dans les déficits d'apport magnésien chez le veau, un certain nombre d'arguments militent en faveur d'une hyperparathyroïdie réactionnelle : l'histologie des parathyroïdes, la tendance à l'hyperphosphaturie avec une phosphorémie normale ou un peu basse (196, 112 bis). Le malade que nous avons étudié se comporte un peu différemment. Sa calciurie et sa phosphaturie sont faibles. Sa phosphorémie est à la limite supérieure de la normale. De plus il réagit de façon normale au test à la parathormone quand il n'est pas soumis à une surcharge magnésienne mais de façon exagérée quand la magnésothérapie est instituée. Ces signes tendraient à faire croire qu'il existe une diminution de l'activité parathyroïdienne. Cette conception est cependant difficile à admettre pour deux raisons : d'abord parce qu'elle n'est pas en accord avec celle admise chez les bovidés, ensuite et surtout parce que le dosage de parathormone réalisé chez notre malade nous a donné des résultats très au-dessus de la normale. Il y a donc tout lieu de penser que comme chez le veau, il existe bien un hyperfonctionnement parathyroïdien permanent mais que la parathormone, dont le taux plasmatique est très élevé, est dans l'impossibilité d'agir en périphérie. Le déficit magnésien serait la cause directe de cette inhibition. Ainsi se trouve facilement expliquée l'hypophospho-calciurie, l'élévation bien que minime de la phosphorémie, de même que l'hypocalcémie : le calcium fixé sur l'os ne pouvant être soustrait par une parathormone inefficiente. L'administration de magnésium réparera rapidement la calcémie, tout se passant comme si d'un instant à l'autre sous son influence la parathormone devenait efficace.

On peut se demander ce qui de la calcémie ou de la magnésémie, stimule le fonctionnement parathyroïdien puisqu'il

a été soutenu que l'hypomagnésémie augmente comme l'hypocalcémie l'activité des parathyroïdes. Il est difficile de répondre à cette question. Peut-être les deux facteurs entrent-ils simultanément en jeu.

On peut se demander aussi par quel mécanisme le déficit magnésien est susceptible d'inhiber l'action de l'hormone parathyroïdienne. Est-ce par un effet direct en périphérie au niveau des effecteurs ? Est-ce au contraire qu'il induirait un trouble de l'hormonogénèse, immédiatement corrigeable lors de la charge magnésienne ? L'effet bénéfique immédiat de la magnésothérapie militerait plutôt contre cette dernière hypothèse.

L'état fonctionnel des parathyroïdes au cours des hypomagnésémies congénitales permet de mieux comprendre les modifications entrainées par le test à la parathormone. En dehors de toute surcharge magnésienne la réponse de notre malade a été celle d'un sujet normal ; par contre sous surcharge magnésienne elle fut celle d'un hypoparathyroïdien. On peut en effet penser que la magnésothérapie a permis à la parathormone du malade de redevenir fonctionnelle ; les glandes ont pu alors restreindre leur activité de façon très conséquente et même se mettre au repos ou presque, d'où le caractère explosif de la réponse au test à la parathormone après traitement magnésien, test qu'il est déconseillé de pratiquer dans de telles conditions.

Telle est cette maladie métabolique congénitale d'individualisation récente et dont seulement trois cas sont jusqu'ici connus. Elle se manifeste chez le nourrisson d'environ un mois, par des signes cliniques et biologiques de tétanie hypocalcémique qui s'associent, fait essentiel, à une hypomagnésémie considérable. Seule la magnésothérapie continue entraine à elle seule la disparition des troubles et la normalisation

de la calcémie. Toute interruption dans ce traitement détermine une rechute rapide qui sera enrayée dès la reprise de la thérapeutique. C'est en quelque sorte , un état de "magnéso-dépendance" qui se trouve réalisé.

Sur le plan pratique il faut retenir que, pour rare que soit cette maladie, son évolution a toutes les chances d' être mortelle si on en méconnait le diagnostic ; c'est dire l'importance qu'il y a d'introduire le dosage du magnésium sérique dans l'exploration des tétanies du nourrisson et à défaut de possibilité de dosage de la magnésémie, de tenter la magnésothérapie chaque fois qu'une tétanie résiste au traitement calcique et vitaminique D à doses massives.

CHAPITRE III

LES HYPOMAGNESEMIES TRANSITOIRES EN APPARENCE PRIMITIVES DE LA PERIODE NEO-NATALE ET DES PREMIERES SEMAINES

Les hypomagnésémies transitoires de la période néonatale et des premières semaines sont encore très mal connues. Ceci tient surtout au fait que le magnésium sérique est rarement dosé chez le nouveau-né et le tout jeune nourrisson.

A - Le taux normal de la magnésémie du nouveau-né -

Avant d'envisager les principaux types d'hypomagnésémie transitoire que l'on peut rencontrer à cet âge, il convient de préciser le taux normal de la magnésémie au cours des premiers jours et des premières semaines de la vie. Les résultats jusqu'ici publiés varient quelque peu suivant les auteurs. BRETON et Coll. (36) évaluent la magnésémie du prématuré à 26 mg/l, celle du nouveau-né à terme à 32 mg/l et celle du nourrisson de plus de un an à 25 mg/l. Pour ces auteurs le magnésium sérique serait ainsi plus élevé à la naissance. Cependant des études récentes aboutissent à des résultats assez différents. BAJPAI et Coll. (10) évaluent la magnésémie du nouveau-né à 18,12 ± 1,44 mg/l. Ces valeurs sont nettement inférieures à celles retrouvées par ces auteurs chez l'enfant plus grand 21,84 ± 1,68 mg/l. A. KOBAYASHI retrouve des chiffres dans l'ensemble plus élevés mais aboutit aux mêmes conclusions (188) puisqu'il fixe le taux normal de magnésium sérique du nouveau-né à 19,68 ± 2,28 mg/l et celui du nourrisson de plus d'un an à 27 ± 1,92 mg/l. Plus récemment TAKASHI ITOH et Coll. (302) ont évalué la magnésémie du sujet de moins de 10 jours à

15,48 ± 2,16 mg/l. Dès l'âge de un mois ce taux atteint pour ces auteurs 21,60 ± 1,92 mg/l.

On peut en conséquence admettre à la lumière de ces données, toutes fragmentaires qu'elles soient, que le taux du magnésium sérique du nouveau-né de moins de 10 jours est moins élevé que celui du nourrisson et de l'adulte. Les limites inférieures de la normale que l'on puisse admettre dans les premiers jours de la vie, semblent se situer entre 15 et 16 mg/l. Passées les premières semaines, la magnésémie doit dépasser 18 à 20 mg/l.

B - Les hypomagnésémies transitoires néo-natales en apparence primitives -

Pendant les premiers jours de la vie le nouveau-né peut présenter une hypomagnésémie franche et transitoire, qui peut d'ailleurs persister spontanément plusieurs semaines. Le taux du magnésium sérique est alors nettement plus bas que celui habituellement rencontré à cet âge. Ces états peuvent schématiquement se présenter sous deux aspects très différents :

- d'une part celui d'une hypomagnésémie franche mais latente, strictement biologique,

- d'autre part celui d'une hypomagnésémie avec signes cliniques de tétanie et accompagnée d'une hypocalcémie très nette.

1 - Les hypomagnésémies néo-natales latentes :

Il est difficile d'apprécier la fréquence réelle des hypomagnésémies latentes. Elles ne s'accompagnent en effet d'aucun signe clinique et seul un dosage fortuit ou systématique

peut les mettre en évidence. Il nous a été donné de suivre un nouveau-né chez qui le magnésium sérique, bas pendant les premiers jours, de la vie, ne s'est normalisé que le 30e jour ; l'hospitalisation de l'enfant avait été motivée par une souffrance cérébrale néo-natale tout à fait indépendante de la dysmagnésémie qui n'avait eu aucun retentissement clinique propre.

Observation : (Service Professeur JULIEN-MARIE)

L'enfant FOR... Muriel est née le 18 juin 1967 à 5 h 25. La grossesse avait été normale. L'accouchement s'était déroulé de façon très satisfaisante. La mère a reçu une ampoule de Buscopan pendant le travail. Le liquide amniotique était clair. L'enfant est né "étonné". Il a seulement poussé un faible cri. Dix minutes après la naissance il inquiète l'entourage car il est cyanosé et silencieux. Il doit être réanimé pendant un temps qui n'a pu être précisé. Il est ensuite placé sous oxygène. Le comportement semble alors à peu près normal, cependant le cri reste très faible. Dans l'après-midi l'enfant émet des petits cris "douloureux", son faciès est grimaçant et animé de petites secousses de la lèvre inférieure. Dans la matinée du 19 juin apparaissent des mouvements convulsifs francs qui intéressent tout le corps : face, membres supérieurs, membres inférieurs. Les secousses cloniques vont persister plusieurs heures motivant l'hospitalisation dans le milieu de l'après-midi. Les convulsions sont toujours généralisées mais prédominent à gauche. Les extrêmités sont cyanosées. On ne retrouve ni signe de Moro ni appui plantaire. Le réflexe de préhension est à peine ébauché. Il existe un réflexe de succion. Le reste de l'examen est normal. La glycémie est à 0,65 g/l et la calcémie à 90 mg/l. L'enfant reçoit 2 centigrammes de gardénal intra-musculaire. Les convulsions cessent alors. Le lendemain matin, 20 juin, on observe quelques mouvements cloniques du côté gauche puis du côté droit, mais ils vont bientôt cesser. L'état de l'enfant reste

par ailleurs toujours préoccupant car les anomalies neurologiques ne se sont pas améliorées : la respiration est rapide, superficielle et irrégulière ; les cris sont geignards. La ponction lombaire ramène un liquide normal. La calcémie est à 87 mg/l ; la glycémie à 0,53 g/l. Pour la première fois la magnésémie est dosée : elle est à 15 mg/l (1,25 mEq/l.). Dans les jours qui suivent l'enfant prend un meilleur aspect général avec une coloration de bon aloi. Il boit facilement, sans rejet ni vomissement. Toutefois il reste très endormi, gesticulant peu, ne pleurant pas. Cependant l'examen neurologique est presque devenu normal ; seul le réflexe de préhension n'est pas retrouvé à chaque sollicitation des paumes des mains. D'autre part persiste un certain degré d'hypotonie. L'enfant n'a pas représenté de mouvements convulsifs depuis la 48e heure et n'en présentera plus ultérieurement. Au cours des semaines qui vont suivre, l'état neurologique et surtout celui de la conscience vont progressivement s'améliorer pour se normaliser totalement vers le 10 juillet, soit à l'âge de trois semaines.

Au cours de l'hospitalisation plusieurs autres examens complémentaires furent demandés. La calcémie est toujours restée dans les limites de la normale pour l'âge. Les phosphatases alcalines étaient à 11 U. B. L'électro-encéphalogramme fait à 18 Jours, était très perturbé par des anomalies paroxystiques nombreuses à prédominance droite. Mais l'élément le plus intrigant une fois les premiers jours passés résidait dans l'abaissement persistant du taux du magnésium plasmatique lors des divers dosages. La magnésémie en effet était à 15 mg/l (1,25 mEq/l) le 20 juin (3e jour de la vie) ; 13 mg/l (1,1 mEq/l) dans unlaboratoire et 15 mg/l (1,25 mEq/l) dans un autre le 22 juin (5e jour) ; 12 mg/l (1 mEq/l) le 30 juin (13e jour) ; 13 mg/l (1,1 mEq/l) le 7 juillet (20e jour). Puis sans aucune thérapeutique magnésienne, la magnésémie s'est normalisée : elle était à 18 mg/l (1,5 mEq/l) le 17 juillet (30e jour) ; 20,4mg/l

(1,7 mEq/l) le 28 juillet (41e jour)et 23 mg/l le 29 juillet (42e jour). Ce dernier dosage a été fait dans un autre laboratoire que les précédents. Le dosage du magnésium urinaire n'a été fait qu'une fois, le 18 juillet (31e jour), il était normal: 4 mg par 24 heures. Enfin un bilan magnésien statique, couplé avec un bilan calcique, a été réalisé en deux périodes de trois jours (*). Il était très positif. Il a été pratiqué du 21 au 26 juillet (34e au 39e jours de la vie) alors que la magnésémie s'était normalisée.

Bilans	Aliments	Selles	Urines	Résultats du bilan
Calcium	3,1g	0,900g	0,041g	Positif : 69 %
Magnésium	0,200g	0,042g	Traces	Positif : 79 %

Premier bilan (3 jours) statique calcique et magnésien.

Bilans	Aliments	Selles	Urines	Résultats du bilan
Calcium	2,810g	1,710g	0,041g	Positif : 38 %
Magnésium	0,144g	0,050g	Traces	Positif : 67 %

Deuxième bilan (3 jours) statique calcique et magnésien.

ETUDE DES BILANS CALCIQUES ET MAGNESIENS REALISES DU 34e AU 39e JOURS DE LA VIE

(*) Madame A. LIKFORMAN, Pharmacienne A.I.H.P. - Attachée de biologie au laboratoire de la pharmacie de l'hôpital Trousseau à Paris (Service du Professeur C. ADOLPHE)

Telle est résumée l'observation de ce nouveau-né qui présentait deux ordres de troubles indépendants l'un de l'autre: une souffrance cérébrale néo-natale d'une part et une hypomagnésémie d'autre part.

Il ne fait pas de doute que tous les troubles cliniques présentés par le malade et en particulier les convulsions doivent être mis sur le compte de la souffrance cérébrale que la séméiologie neurologique suffit à affirmer. Sa cause précise n'a cependant pu être affirmée avec certitude et l'examen du liquide céphalo-rachidien ayant permis d'éliminer une hémorragie méningée, l'hypothèse étiologique retenue fut celle d'une anoxie cérébrale néo-natale chez cet enfant réanimé semble-t-il avec retard.

L'hypomagnésémie parait quant à elle s'installer et évoluer pour son propre compte sans traduction clinique. Il parait impossible de voir en elle la cause des convulsions car celles-ci n'ont existé que pendant les 48 premières heures de la vie tandis que la magnésémie est restée basse pendant plusieurs semaines. De plus son taux dans les premiers jours n'était que très faiblement abaissé.

En conclusion ce petit malade a présenté un état d'hypomagnésémie néonatale transitoire, spontanément curable en quatre semaines, mais totalement asymptomatique en lui-même et dont la découverte fut le fruit d'une recherche systématique au cours d'une hospitalisation motivée par une souffrance cérébrale néo-natale.

Il n'est pas interdit de penser que les hypomagnésémies néo-natales, comparables à celles que nous venons de décrire, sont plus fréquentes qu'on ne le pense généralement, et nous verrons certainement leur nombre augmenter au fur et à mesure que seront multipliés les dosages du magnésium sérique chez le tout petit enfant. Mais en définitive, comment doit-on interpréter une telle hypomagnésémie dans le premier mois de la vie ? Doit-on considérer qu'il s'agit là d'un phénomène franchement pathologique ou tout simplement d'une variante, plus accusée et plus prolongée, de l'hypomagnésémie physiologique des dix premiers jours de la vie ?

Le dernier point à aborder est celui des mécanismes qui favorisent l'installation de l'hypomagnésémie. C'est un problème encore mal connu sur lequel nous reviendrons plus en détail dans l'étude de l'hypomagnésémie néo-natale avec tétanie. Disons seulement que les facteurs qui interviennent sont multiples et que parmi eux il faut citer une éventuelle carence magnésienne chez la mère et surtout des troubles de la régulation du métabolisme magnésien chez l'enfant, peut-être par dysfonctionnement parathyroïdien.

2 - <u>La tétanie hypomagnésémique néo-natale avec hypocalcémie</u> -

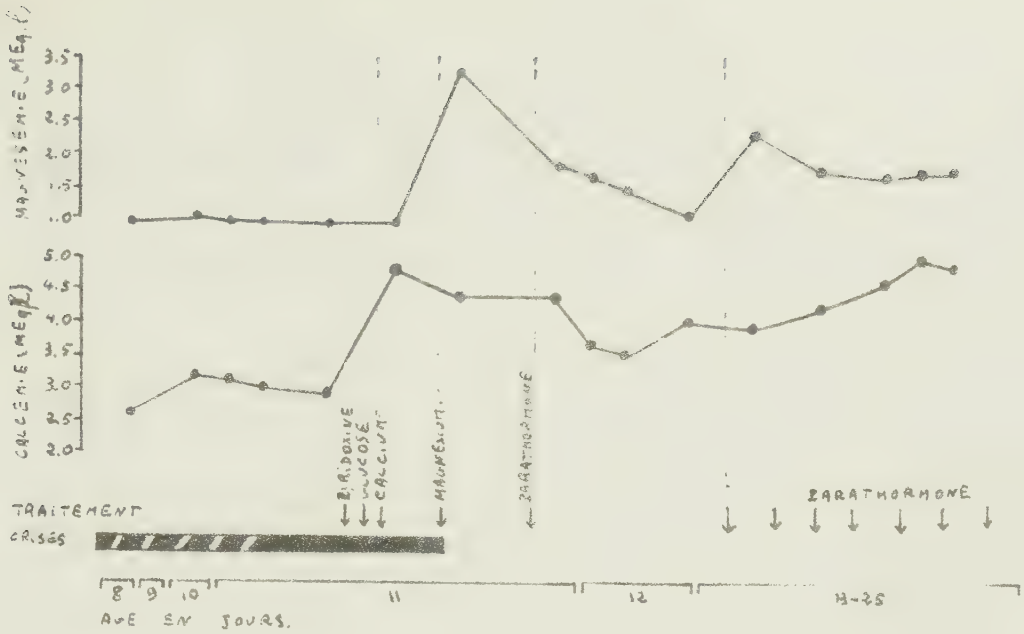
La tétanie hypomagnésémique néo-natale réalise un tableau tout différent car contrairement à ce que nous venons d'étudier, la diminution du magnésium sérique va de pair avec des signes d'hyperexcitabilité neuro-musculaire et des convulsions. A l'hypomagnésémie s'associe toujours une hypocalcémie souvent d'ailleurs très profonde. Ce syndrome est enfin rebelle aux thérapeutiques habituelles et seule l'administration de magnésium est susceptible d'entrainer une disparition des anomalies cliniques et biologiques.

La tétanie hypomagnésémique néo-natale avec hypocalcémie semble rare. Il n'existe à notre connaissance que trois cas publiés : un par DAVIS et coll., qui furent les premiers à décrire ce syndrome en 1965 (71), un par CLARKE et coll. (58) et le dernier enfin par E. DOOLING et L. STERN (81 bis). Nous résumerons ces trois observations auxquelles nous ajouterons un cas qu'il nous a été donné de suivre dans le service du Professeur JULIEN MARIE.

-Observation 1- (DAVIS et Coll.) (71) :

L'enfant N. B. pèse 2,520 kgs à la naissance. Il nait trois semaines avant terme d'une mère traitée au cours de son enfance pour une maladie coelique et qui pendant la grossesse a présenté une anémie mégaloblastique. A la naissance l'enfant est tout à fait normal. Il est nourri au sein, mais à partir du sixième jour on ajoute un complément de lait de vache évaporé. A partir du 8e jour l'alimentation maternelle est supprimée. A l'âge de 8 jours surviennent des convulsions généralisées ; la première crise dure 8 minutes. La numération globulaire, la formule sanguine, et le liquide céphalo-rachidien sont normaux. La glycémie est à 0,22 g/l, la calcémie à 52 mg/l et la magnésémie à 10,8 mg/l. Malgré l'administration de chloral, les crises persistent. Le 10e jour l'enfant présente des spasmes toniques des membres inférieurs avec quelques clonies. Il n'y a pas de signe de Trousseau, mais il est retrouvé un signe de Chvostek. La magnésémie est toujours aussi basse et la calcémie est à 65 mg/l. Le 11e jour, les convulsions sont permanentes et il existe des anomalies diffuses sur le tracé électro-encéphalographique. On administre alors à 10 minutes d'intervalle, diverses médications susceptibles d'arrêter les convulsions : 50 mg de Pyridoxine, 10 ml de sérum glucosé à 10 %, du gluconate de calcium. Ces traitements ne modifient ni l'état clinique, ni les anomalies électro-encéphalographiques et ceci malgré la normalisation de la calcémie sous l'influence

de la calcithérapie intra-veineuse. C'est alors qu'au bout d'une demi-heure l'enfant reçoit par voie veineuse 30 mg de magnésium : le résultat est spectaculaire : les convulsions cessent en 30 secondes et le signe de Chvostek disparait. L'électro-encéphalogramme cependant reste sur le moment perturbé ; ce n'est que deux jours après que le tracé s'améliorera nettement et 6 jours après qu'il sera tout à fait normal. Dans les 24 heures qui suivent l'injection de magnésium, on note encore quelques secousses musculaires mais les convulsions ont définitivement disparu. La magnésémie est alors à 18 mg/l et la calcémie à 70 mg/l.



Résumé des principales données biologiques. (D'après DAVIS et Coll.).

Clearance	Avant Parathormone	Après 15 unités de Parathormone	Après guérison par la Parathormone
Phosphate	5,6	7,8	14,7
Calcium	1,6	0,3	1,7
Magnésium	5,5	0,4	1,8

Résultats de l'étude des clearances

(en ml/heure)

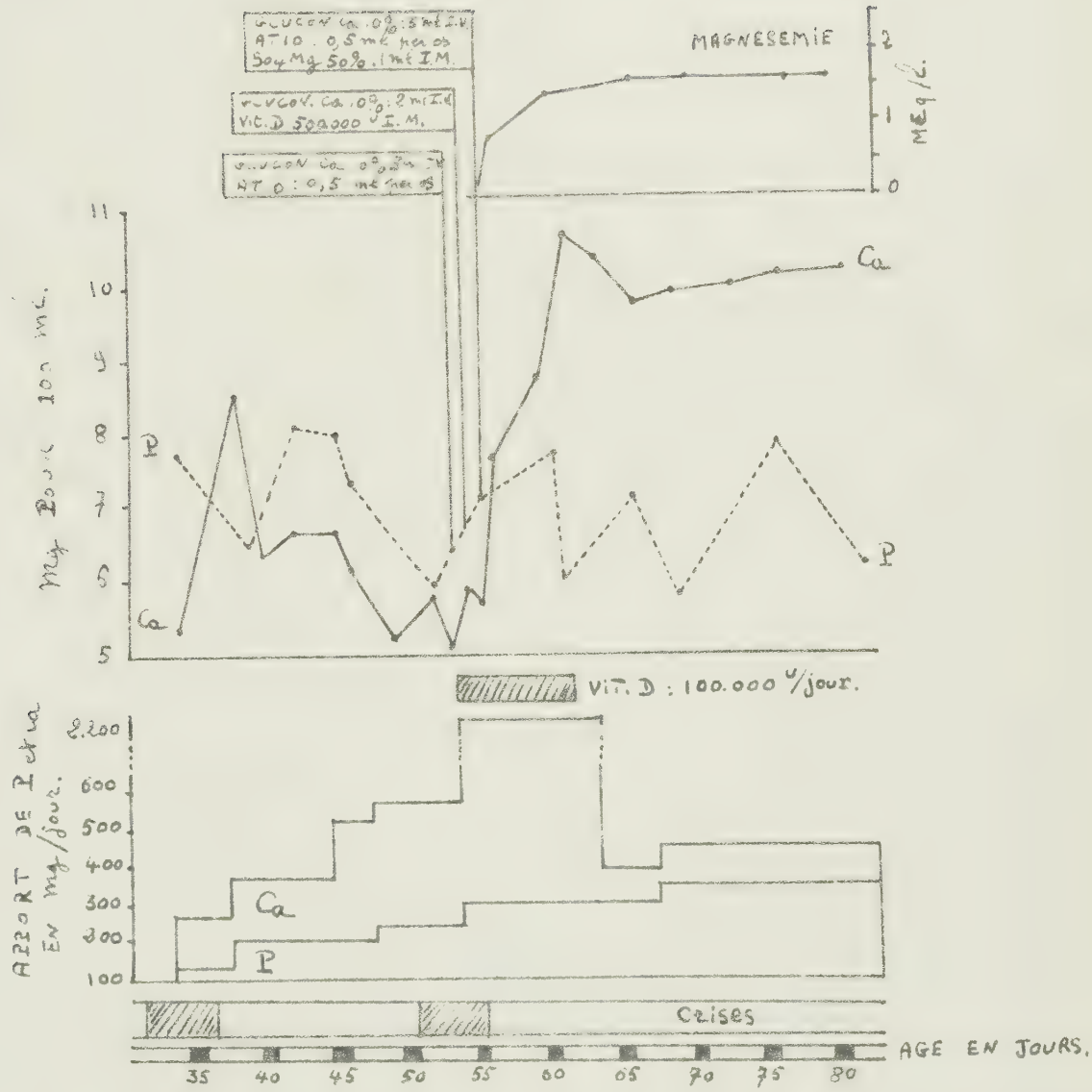
Les auteurs mesurent alors les clearances du phosphore, du calcium et du magnésium avant et après administration de 15 unités de parathormone. Celle-ci entraine une réduction notable de l'excrétion du calcium et du magnésium, ce qui fait envisager l'existence d'un hypoparathyroïdisme fonctionnel.

Quand l'enfant a 13 jours le taux de la magnésémie diminue de nouveau à 13 mg/l tandis que la calcémie est à 70 mg/l. Il est alors décidé d'administrer de la parathormone quotidiennement : 7 unités le 1er jour, 7 unités le lendemain, puis deux unités les jours suivants. Calcémie et magnésémie se normalisent alors définitivement en 3 à 4 jours.

- Observation 2 (CLARKE et Coll.) (58) -

L'enfant G. L. est né par césarienne cinq semaines avant le terme prévu. La mère de l'enfant a 26 ans et présente un diabète bien contrôlé. A la naissance l'enfant pèse 3,635 Kgs ; il est mou et cyanosé. Il a l'allure habituelle des enfants nés de mère diabétique. Après un moment d'amélioration, il présente un syndrome de détresse respiratoire. Au bout de 36 heures son état s'est nettement amélioré et il ne survient aucun incident jusqu'au 13e jour. A ce moment apparaissent des mouvements cloniques prédominant à l'hémiface gauche, au bras et à la main gauches.La calcémie est à 56 mg/l et la glycémie à 0,57 g/l. On administre du calcium par la bouche : 636 mg par jour et les convulsions cessent en 24 Heures. L'apport calcique est alors diminué et supprimé totalement le 23e jour de la vie. A 16 jours la calcémie est à 80 mg/l. L'enfant va très bien jusqu'au 32e jour où réapparaissent des convulsions qui augmentent en nombre et en gravité pendant les deux jours suivants. A l'examen il n'existe ni fièvre, ni raideur de la nuque, ni tension de la fontanelle. Par contre les signes de Trousseau et de Chvostek sont retrouvés. La numération globulaire, la formule sanguin

la natrémie, la chlorémie, la kaliémie, le liquide céphalo-rachidien sont normaux. La calcémie est à 52 mg/l et la phosphorémie à 77 mg/l. L'administration orale de calcium fait cesser les convulsions en 48 heures et 4 jours après, la calcémie est à 85 mg/l et la phosphorémie à 59 mg/l. La calcithérapie est poursuivie ; cependant la calcémie diminue progressivement et les convulsions réapparaissent le 53e jour de la vie. Malgré l'administration intensive d'AT 10 et de gluconate de calcium par voie intra-veineuse pendant 48 heures, la fréquence des convulsions augmente. La calcémie reste toujours basse. La magnésémie est alors mesurée pour la première fois et se révèle très basse : 7,2 mg/l. On injecte alors par voie intramusculaire 1 ml de sulfate de magnésium à 50 %. L'effet est spectaculaire : les convulsions cessent en quelques minutes et ne réapparaissent plus ultérieurement. Simultanément la calcémie et la magnésémie remontent rapidement à la normale. On ne prescrit plus de magnésium ultérieurement et la calcithérapie est arrêtée à l'âge de 63 jours. A 18 mois l'enfant va très bien, calcémie et magnésémie sont normales.



Courbe résumant les données biologiques et thérapeutiques (D'après CLARKE et Coll.)

- Observation 3 - (E. DOOLING et L. STERN) (81 bis) -

L'enfant X..., né à la 36e semaine de la grossesse, pèse 2,950 kgs. Il présente un ictère précoce, dès la sixième heure de la vie, par incompatibilité dans le système ABO qui nécessite une exsanguino-transfusion. L'enfant est ensuite nourri avec du lait sec sans vitamine D. Le soir du 6e jour apparait une brève convulsion du bras droit et de la jambe droite. Le liquide céphalo-rachidien est normal. Du gardénal est administré toutes les heures par voie veineuse : 10 mg d'abord puis 5 mg. Le 7e jour surviennent des crises généralisées. Glycémie natrémie, kaliémie, azotémie, protidémie, phosphatases alcalines sont normales. Par contre la calcémie est à 46 mg/l et la phosphorémie à 170 mg/l. Une calcithérapie orale et intra-veineuse est mise en route. Le 8e jour la calcémie est à 60 mg/l et la phosphorémie à 128 mg/l ; hyperirritabilité et trémulations persistent. De la diphényl-hydantoïne sodique est alors ajoutée au gardénal et au calcium. Dans les jours qui suivent la calcémie reste entre 50 et 60 mg/l et la phosphorémie élevée entre 120 et 140 mg/l. Le 12e jour la magnésémie, pour la première fois mesurée, est très basse : 7,2 mg/l (0,6 mEq/l). Il existe alors des convulsions généralisées qui résistent au calcium intra-veineux et ne céderont qu'avec l'injection intra veineuse d'un barbiturique. La calcémie s'est alors normalisée mais la magnésémie et la phosphorémie sont inchangées. Les jours suivants les convulsions se reproduisent, tandis que la calcémie chute à nouveau. Le 15e jour elle est à 60 mg/l malgré la calcithérapie orale et veineuse ; la phosphorémie est à 94 mg/l. C'est alors que la magnésothérapie est instituée : 0,25 ml de sulfate de magnésie à 50 % par voie intra-musculaire toutes les 6 heures. Les convulsions cessent définitivement et au bout de 36 heures, la calcémie est à 87 mg/l et la phosphorémie à 68 mg/l, mais la magnésémie n'est qu'à 9,1 mg/l (0,76 mEq/l). Le traitement anti-convulsivant est alors arrêté. Le

20e jour la magnésémie ne dépasse pas 9,1 mg/l, la calcémie est retombée à 76 mg/l et la phosphorémie est à 92 mg/l. Il est alors décidé d'augmenter l'apport de magnésium parentéral : 0,5 ml de sulfate de magnésium à 50 % intra-veineux toutes les 8 heures. Le 22e jour - soit 2 jours plus tard - la magnésémie est à 19 mg/l tandis que la calcémie s'est nettement élevée et que la phosphorémie a diminué. Le 25e jour la magnésémie se maintient à 25 mg/l et la calcémie atteint 96 mg/l. Magnésothérapie et calcithérapie sont alors arrêtées. Aucun trouble ne sera plus dès lors décelé dans les semaines et mois qui vont suivre. L'enfant ne présentera plus de convulsions, sa calcémie, sa magnésémie et sa phosphorémie resteront définitivement normales. L'électro-encéphalogramme, initialement très perturbé, s'est normalisé sous l'influence de la magnésothérapie. A 6 mois l'enfant a tous les caractères cliniques et biologiques d'un nourrisson normal.

Au cours de l'hospitalisation, la magnésurie quotidienne fut mesurée à plusieurs reprises entre le 17e et le 27e jours et donc toujours sous magnésothérapie. Jusqu'au 19e jour l'élimination urinaire d. magnésium est très élevée 14 à 16 mg/kg/24 h (normal ; 1 à 2 mg/kg/24 h.). A partir du 19e jour la magnésurie tombe brusquement pour atteindre des taux presque normaux, entre 3 et 5 mg/kg/24h. Or c'est précisément le 19e jour qu'est notablement augmenté l'apport magnésien parentéral. C'est aussi à ce moment que la magnésémie s'élève franchement, passant de 9,1 mg/l à 19 mg/l.

La mère de l'enfant qui présente une épilepsie post-traumatique et prend en permanence de la diphényl-hydantoïne a une calcémie à 89 mg/l et une phosphorémie à 27 mg/l mais sa magnésémie est normale. Ses phosphatases alcalines sont à 17 unités King-Armstrong.

Age en jours	Magnésémie en mg/l	Magnésurie en mg/kg/24 h.
11	7,2	
12	7,8	
13	8,4	
17		16,3
18		14,1
19	9,1	6,57
20		5,25
21	19,2	3,75
22		4,93
23		6,28
24		4,65
25		3,06
26	19,2	
27	20,4	
48	19,2	
91	19,2	

Tableau mettant en évidence la diminution de la magnésurie et l'élévation de la magnésémie sous l'influence de l'augmentation de l'apport magnésien parentéral.

- Observation 4 (Service du Professeur JULIEN MARIE)

L'enfant AND... Annick est hospitalisée à l'âge de 1 mois½ pour des crises convulsives. C'est le deuxième enfant de la fratrie ; la mère ne présente pas d'antécédents pathologiques notables. Au deuxième mois de la grossesse : elle eut une menace d'avortement qui motiva un traitement par la progestérone retard.Il n'y eut pas d'autre incident jusqu'à l'accouchement. Celui-ci se serait déroulé à terme, mais l'enfant ne pesait que 2,390 kgs. Il a crié immédiatement et était en parfait état. Il est élevé en couveuse pendant 12 jours. Il est d'abord nourri avec un lait acidifié puis à partir de l'âge de un mois avec un lait sec demi-écrémé non acidifié. De la vitamine D est donnée à partir de la même époque. On ne remarque aucun trouble chez cet enfant pendant les premières semaines de la vie, en dehors de quelques régurgitations jusqu'au 15e jour. C'est à l'âge de 1 mois ½ que brutalement surviennent les premières convulsions : d'abord localisées au pied gauche, puis généralisées mais prédominant sur l'hémicorps gauche. Les clonies surviennent par accès dont la durée est brève : environ une minute. Ces accès se répètent pendant cinq jours consécutifs au terme desquels l'enfant est hospitalisé. La numération globulaire, la formule sanguine, la glycémie, le liquide céphalo-rachidien sont normaux. La calcémie est à 58 mg/1. On décide d'administrer alors dans une perfusion intra-veineuse lente, 6 g de gluconate de calcium par 24 heures. Le lendemain l'enfant continue à convulser par accès durant chacun environ une minute. Il existe un signe de Chvostek. La calcémie est à 55 mg/1. On injecte alors dans la tubulure de la perfusion, 1 g. de gluconate de calcium supplémentaire. Le 3e jour de l'hospitalisation, la calcémie est à 52 mg/1. Le 4e jour l'enfant va bien, il ne convulse plus, il n'est plus irritable ni trémulant. La calcémie est à 89 mg/1 et la phosphorémie à 48 mg/1.Dosée pour la première fois, la magnésémie

se révèle modérément abaissée à 14,4 mg/l. Le 6e jour, la calcithérapie veineuse est arrêtée, seule la calcithérapie orale est poursuivie : l'enfant recevant dès lors 2 g de gluconate de calcium et 2 g de phosphate de calcium quotidiennement. Mais le 8e jour après l'entrée dans le service, la calcémie a de nouveau chuté à 75 mg/l. La calcithérapie veineuse est reprise pendant 3 jours, mais modifie peu la calcémie qui voisine alors 70 mg/l. Le 17e jour, la calcémie est à 68 mg/l et la magnésémie à 10,8 mg/l. Il n'existe cependant aucun signe d'hyperexcitabilité neuro-musculaire. L'enfant reçoit alors dans une perfusion intra-veineuse 3 g de sulfate de magnésie par 24 heures pendant 3 jours, la calcithérapie orale étant par ailleurs continuée. A l'arrêt de la perfusion magnésienne la calcémie est remontée à 90 mg/l et la magnésémie à 16,8 mg/l. Dès lors toute thérapeutique est arrêtée définitivement. A aucun moment ultérieurement, la calcémie ne rebaissera ; au contraire, un dosage fait quelques jours après, montre qu'elle a atteint 100 mg/l. La magnésémie de la même façon se maintiendra en permanence dans les mois suivants entre 16 et 17 mg/l, sauf à un seul dosage fait à l'âge de 78 jours où elle est de 13,6 mg/l, chiffre qui n'a pas été confirmé par un dosage ultérieur à brève échéance.

Divers autres examens ont été pratiqués chez ce malade. Les éliminations urinaires du calcium et du magnésium ont été évaluées à trois reprises. Deux jours après la dernière injection de sulfate de magnésie la calciurie était de 12 mg/kg/24 heures et la magnésurie de 7,4 mg/kg/24 heures. Un mois après la thérapeutique magnésienne, la calciurie était de 9mg/kg/24 heures et la magnésurie de 2,8 mg/kg/24 heures (l'enfant ne recevait plus alors aucune thérapeutique). Trois mois après la magnésothérapie, la calciurie était à 1,3 mg/kg/24 heures et la magnésurie à 0,68 mg/kg/24 heures. Ultérieurement les dosages de la calciurie et de la magnésurie ont donné des résultats comparables à ces derniers taux. Tout au long de l'évolution

la phosphorémie est restée comprise entre 50 et 60 mg/l.

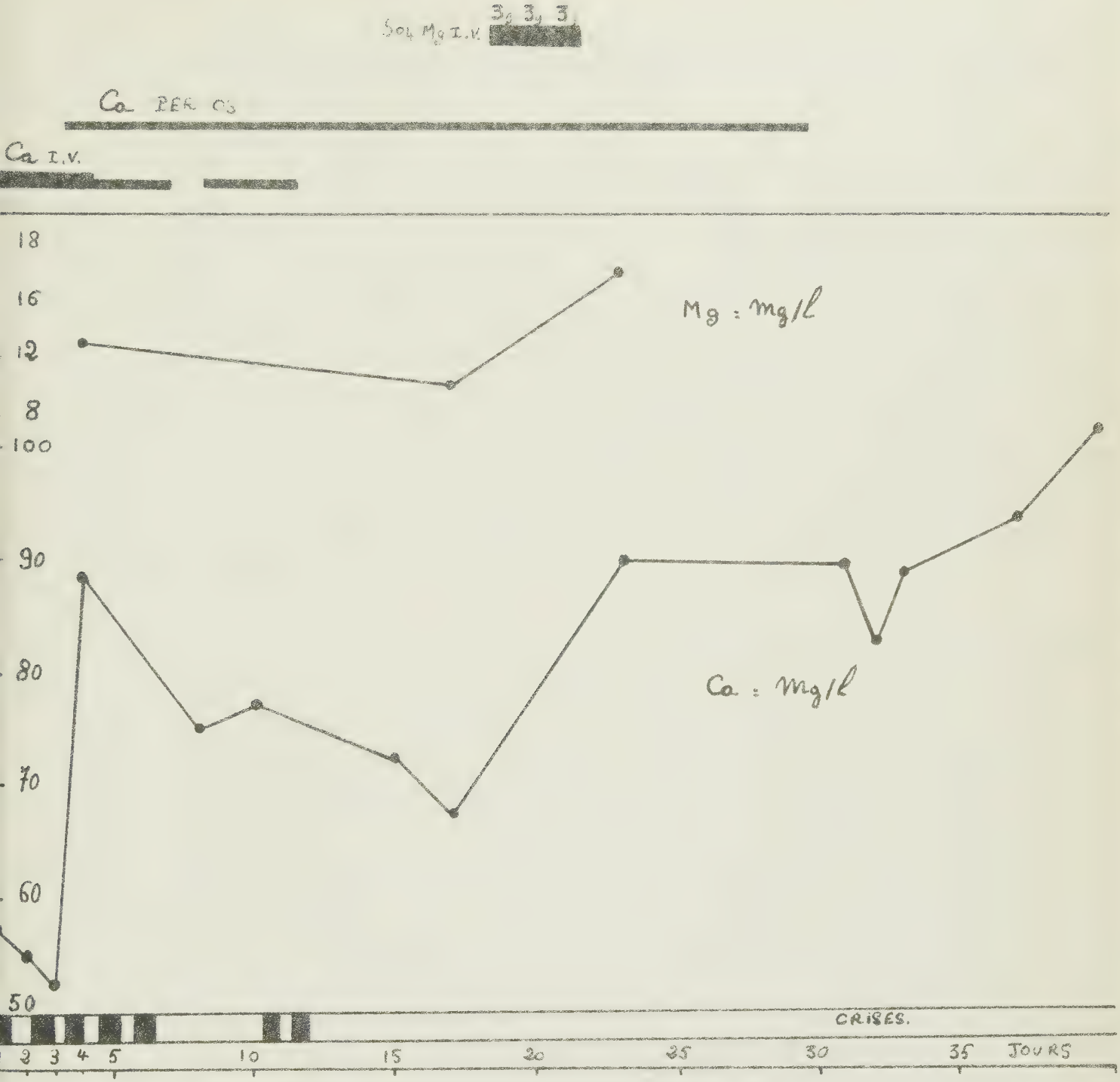
	Calciurie en mg/kg/24h.	Magnésurie en mg/kg/24 h.
Deux jours après l'injection de sulfate de magnésie	12	7,4
Un mois après l'injection de sulfate de magnésie	9	2,8
Trois mois après l'injection de sulfate de magnésie	1,3	0,68

Evolutions de la calciurie et de la magnésurie.

Enfin les bilans statiques du calcium et du magnésium ont été pratiqués plusieurs semaines après la normalisation de la calcémie et de la magnésémie : ils étaient tous deux très positifs.

ESSAI D'INDIVIDUALISATION CLINIQUE -

A la lumière de ces observations, il est possible d'isoler un tableau assez caractéristique de la tétanie hypomagnésémique transitoire néo-natale. Cette affection qui se rencontre aussi bien chez le garçon que chez la fille, se manifeste souvent dans les premiers jours ou semaines de la vie : une fois à 6 jours une autre fois à 8 jours ; mais la survenue des premiers symptomes peut être bien plus tardive : à 44 jours dans notre cas. De toute façon il existe toujours un intervalle



Age de la maladie en jours.

EVOLUTION DE LA CALCEMIE SOUS L'EFFET DE LA MAGNESOTHERAPIE

libre d'au moins quelques jours entre la naissance et les premiers troubles.

Une fois apparues, les convulsions ont toutes les apparences de la classique tétanie hypocalcémique, aussi bien sur le plan clinique que biologique. L'enfant présente subitement des mouvements cloniques des membres et de la face ; ces mouvements peuvent être généralisés, ou localisés d'un seul côté ou à un seul membre . Ils surviennent par crises plus ou moins prolongées et ils peuvent s'interrompre pendant plusieurs heures. En dehors des accès l'enfant est souventtrémulant et irritable : la moindre excitation cutanée ou auditive objective instantanément l'hyperexcitabilité neuro-musculaire. L'hypothèse de tétanie hypocalcémique va encore se trouver renforcée par le dosage de la calcémie qui s'avère nettement abaissée.

Ainsi donc d'emblée le tableau réalisé évoque celui si habituel, d'une hypocalcémie néo-natale. Cependant un certain nombre d'arguments vont l'en distinguer nettement : tout d'abord l'inefficacité totale ou relative de la calcithérapie même correctement administrée par voie veineuse ; dans le cas de DAVIS et coll. si l'admnistration de calcium normalise la calcémie, elle ne modifie en rien les convulsions ; dans le cas de CLARKE la calcithérapie orale arrête les convulsions après 48 heures mais ne remonte la calcémie qu'incomplètement et transitoirement ; dans notre cas la calcithérapie intra-veineuse n'a fait disparaitre les convulsions qu'en 48 heures seulement et n'a élevé la calcémie, à un taux d'ailleurs inférieur à la normale, qu'après 4 jours et de façon très transitoire puisqu'à l'arrêt de la perfusion, malgré l'administration de calcium par la bouche, le taux du calcium sérique est allé en diminuant. Deux autres caractères sont encore particuliers à cette entité : c'est d'une part l'existence du taux très bas de la magnésémie, inférieur à 11 mg/l et atteignant même dans le cas de CLARKE et celui de DOOLING, 7,2 mg/l ; c'est d'autre

part l'effet spectaculaire de la thérapeutique magnésienne. Alors que tous les traitements habituels sont totalement inefficaces, l'administration même unique d'un sel de magnésium à dose modérée ou faible (30 mg de magnésium dans le cas de DAVIS, 0,50 g de sulfate de magnésie dans le cas de CLARKE, 3 g de sulfate de magnésie trois jours de suite dans notre cas) entraine en quelques secondes ou minutes, l'arrêt des convulsions si elles existent et en tout cas l'élévation de la magnésémie et de la calcémie. La guérison peut être définitive. Cependant dans un cas, celui de DAVIS et coll., l'administration de magnésium n'eut qu'un effet transitoire sur la magnésémie et la calcémie, puisqu'après une élévation rapide, elles diminuèrent de nouveau progressivement. C'est alors que l'administration de parathormone pendant plusieurs jours normalisa les troubles définitivement ; dans un autre cas, celui de DOOLING et STERN, il fallut donner du magnésium pendant plusieurs jours en augmentant à un moment les doses pour guérir l'affection.

Il convient pour terminer, d'insister sur les quantités de calcium et de magnésium éliminées dans les urines au cours de ces tétanies hypomagnésémiques. A la période aiguë, les éliminations urinaires de calcium et de magnésium ont été retrouvées fortement augmentées dans le cas de DAVIS, celui de DOOLING et le nôtre, (elles n'ont pas été mesurées dans le cas de CLARKE) alors même que les taux sériques de chacun de ces cations était diminué : or ceci est tout à fait inhabituel. Ultérieurement en même temps que la magnésémie et la calcémie s'élèvent sous l'effet du traitement, la magnésurie et la calciurie diminuent pour atteindre très progressivement, en plusieurs semaines dans notre observation, plus rapidement dans celle de DOOLING, des taux normaux. Ces anomalies d'élimination urinaires du calcium et du magnésium sont d'une grande importance pour mener la discussion étiologique et pathogénique. Elles ont aussi une grande valeur diagnostique car elles

permettent d'éliminer d'emblée une hypomagnésémie congénitale chronique dont la symptomatologie initiale est identique.

DISCUSSION ETIOLOGIQUE ET PATHOGENIQUE -

Malgré le très petit nombre d'observations connues, la tétanie hypomagnésémique néo-natale transitoire répond donc à un schéma clinique et biologique assez bien défini. Cependant dès que l'on aborde l'étiologie et la physiopathologie de ce syndrome, on se heurte à de multiples difficultés, qui tiennent pour une grande part à notre médiocre connaissance de la régulation du métabolisme magnésien.

- L'étiologie -

Le trouble essentiel de la tétanie hypomagnésémique néo-natale semble être magnésien. Il y a tout lieu de penser qu'il existe initialement une anomalie transitoire des facteurs régulateurs du métabolisme du magnésium en général et de la magnésémie en particulier. Aucune autre hypothèse en effet ne peut expliquer à elle seule la symptomatologie clinique et biologique de cette affection. L'origine précise du déficit en magnésium n'apparait pas de façon évidente ; on peut toutefois envisager un certain nombre d'éléments qui pourraient être déterminants sans pouvoir cependant les affirmer avec certitude, ni dire s'ils sont rigoureusement les seuls à entrer en jeu.

Les conditions diététiques ne semblent pas intervenir. En effet, il n'existe pas de différence importante entre le taux de magnésium sérique d'enfants normaux nourris au sein, et celui d'enfants nourris avec du lait de vache en poudre (10) bien que d'ailleurs ce dernier contienne plus de magnésium (15 mg de magnésium pour 100 g de lait reconstitué) que le lait

de femme (5g pour 100g) (222). De plus dans les quatre observations que nous avons exposées, les nouveau-nés étaient tous nourris avec du lait de vache évaporé.

Si pour expliquer l'hypomagnésémie, le mode d'alimentation ne peut être incriminé, il faut par contre discuter le rôle éventuel joué par la vitamine D_2. Trois des enfants dont nous avons rappelé l'histoire, en ont reçu. Plusieurs auteurs ont montré que l'administration de cette vitamine à fortes doses, à des rats, provoque une baisse significative du magnésium sérique. HANNA (131) mit bien ce phénomène en évidence ; il constata par ailleurs que l'absorption intestinale du magnésium était alors augmentée, de même que son excrétion urinaire ; de toute façon le bilan magnésien était nettement positif, alors qu'il était légèrement négatif chez les sujets témoins. Ces faits ont été confirmés par d'autres auteurs (232). Plus récemment RICHARDSON et WELT (260) refirent la même étude mais chez des rats recevant un régime pauvre en magnésium. Ils retrouvèrent certes une hypomagnésémie, mais la magnésurie n'était pas augmentée. Le fait que la magnésémie ait diminué sans qu'il y ait eu augmentation des pertes de magnésium a fait penser que la vitamine D_2 à fortes doses, modifiait la répartition du magnésium dans l'organisme, en faisant passer ce cation du secteur extra-cellulaire dans le secteur intra-cellulaire, vraisemblablement au niveau de l'os. Quelle place faut-il en définitive accorder à la vitamine D_2 dans le déterminisme de l'hypomagnésémie ? Il semble qu'il faille être très prudent pour l'incriminer : d'abord parce que les faits expérimentaux observés chez le rat ne sont pas automatiquement transposables chez l'homme ; ensuite parce que la vitamine D_2 fut administrée à faibles doses dans les 3 cas cités, et pendant très peu de temps ; enfin, parce que son administration systématique s'est depuis longtemps généralisée chez le nourrisson et que la tétanie hypomagnésémique est en

fin de compte très rare. Il ne faut cependant pas pour autant négliger le rôle de cette vitamine qui peut très bien ajouter ses effets propres à ceux d'autres facteurs et contribuer ainsi à faire chuter le magnésium sérique.

Un facteur bien plus important, pour expliquer l'hypomagnésémie de ces nouveau-nés, réside dans la valeur du stock magnésien possédé par ces enfants à la naissance. Il y a tout lieu de penser que ce stock est proportionnel à celui de la mère. Si celle-ci présente un déficit magnésien - même latent - il est vraisemblable que son enfant naitra avec un capital de magnésium moindre que celui d'un enfant dont la mère est normale. Sur les quatre observations que nous avons citées, deux semblent significatives à cet égard. Dans le cas de DAVIS et coll. la mère était porteuse d'une authentique maladie coeliaque depuis l'enfance, et présentait encore des troubles digestifs quand elle ne respectait pas le régime sans gluten ; or on sait qu'il existe souvent une carence magnésienne au cours des syndromes de malabsorption, bien que la magnésémie puisse rester dans les limites de la normale. La mère de l'enfant avait d'ailleurs un taux de magnésium sérique un peu bas, compris entre 15 et 17 mg/l. Dans l'observation de CLARKE la mère était diabétique depuis cinq ans et recevait chaque jour de l'insuline ; elle mourut quelques mois après l'accouchement d'un coma diabétique ; or on sait que les diabétiques, surtout si leur diabète est grave, peuvent présenter un déficit magnésien. Tous ces faits expliquent dans une certaine mesure l'existence de carences magnésiennes néo-natales. Ces carences pourraient encore être aggravées si la mère nourrissait son enfant au sein. TUFTS et GREENBERG ont en effet montré que si des rates sont carencées en magnésium, leur lait s'appauvrit en ce cation et les petits qu'elles allaitent développent à leur tour un syndrome de déficit magnésien même si celui-ci n'existait pas à la naissance (310). Signalons que

dans le cas de DAVIS, l'enfant avait été nourri au sein pendant les six premiers jours et qu'il commença à convulser le huitième jour.

Un dernier élément contribue à expliquer l'hypomagnésémie de ces malades : c'est l'élimination urinaire excessive de magnésium ; la magnésurie peut en effet être 10 à 15 fois supérieure à la normale. Cette hypermagnésurie associée à une hypercalciurie, fut constatée par DAVIS, par DOOLING et par nous même. Or, si le rein fonctionne normalement, c'est là un phénomène tout à fait inhabituel au cours des carences magnésiennes ; il est, au contraire, de règle que dans ces états la magnésurie diminue de façon considérable pour tenter de préserver au maximum le capital magnésien. Il semble donc que le rein soit dans l'impossibilité de retenir le magnésium et le calcium. DAVIS pense que ce phénomène est la conséquence d'un hypoparathyroïdisme fonctionnel et transitoire car il a constaté une diminution des éliminations urinaires des deux cations, après administration de 15 unités de parathormone. A notre avis cette conception ne parait pas sans critique car il n'existe aucun autre critère d'hypoparathyroïdie, et par ailleurs on s'explique mal que l'administration de magnésium seule, puisse avoir un résultat comparable à celui de la parathormone. La cause de la fuite rénale du magnésium nous parait donc encore difficile à préciser ; le caractère transitoire de cette fuite pourrait faire envisager la possibilité d'un retard de maturation tubulaire.

En définitive deux facteurs nous semblent conditionner l'hypomagnésémie de ces petits malades : d'une part la diminution possible du capital magnésien, consécutive à un déficit chronique chez la mère, d'autre part et surtout, l'élimination rénale exagérée de magnésium. La fuite urinaire du

magnésium et du calcium retentirait d'autant plus sur les taux sériques de ces cations, qu'il existe à cet âge, où l'anabolisme dépasse le catabolisme, un défaut de mobilisation du calcium et du magnésium osseux. Pour nous l'hypermagnésurie parait représenter le facteur primitif de la maladie.

- Physiopathologie -

Certaines particularités des hypomagnésémies transitoires des premières semaines retiennent l'attention : d'abord la coexistence d'une hypocalcémie rebelle à la calcithérapie et sensible à la magnésothérapie, ensuite la diminution puis la normalisation de la calciurie et de la magnésurie par l'administration de magnésium, enfin et surtout la faible quantité de magnésium nécessaire pour corriger les troubles. On pourrait en effet penser que ceux-ci, faisant suite à une déperdition importante de magnésium, réclament pour disparaitre une recharge forte et même prolongée en ce cation. Or il en est tout autrement : des doses uniques, ne dépassant parfois pas 30 mg, sont capables, non seulement d'arrêter les phénomènes convulsifs, mais de remonter la magnésémie et la calcémie, comme si cette petite quantité de magnésium avait suffit à mettre en route un processus complexe susceptible de faire disparaitre toutes les anomalies. Certes parfois les quantités de magnésium doivent être un peu plus fortes et renouvelées, mais de toute façon il n'y a pas de commune mesure entre ces quantités et le déficit théorique à combler. Tout porte à croire que le magnésium injecté joue un rôle comparable à celui d'une sorte de "catalyseur" qui permettrait brutalement l'efficience d'un système jusque là inhibé.

Ceci n'est pas sans rappeler ce que nous avons constaté au cours des hypomagnésémies congénitales chroniques. Aussi peut-on penser, en raisonnant par analogie, qu'il puisse

exister dans les hypomagnésémies transitoires néo-natales, une inactivation de la parathormone en période d'hypomagnésémie, ce qui expliquerait l'hypocalcémie et l'induction d'une hyperactivité parathyroïdienne réactionnelle. L'inhibition périphérique de l'hormone parathyroïdienne ne ferait par ailleurs qu'aggraver encore les fuites urinaires de calcium et de magnésium. On comprendrait alors facilement que l'administration de magnésium, même à doses modestes, puisse rendre la sécrétion parathyroïdienne efficace et permette ainsi la normalisation de la calcémie, tandis que se trouverait freinée la sécrétion parathyroïdienne. Simultanément calciurie et magnésurie verraient leur taux diminuer de façon substantielle.

Nous pouvons pour conclure résumer l'hypothèse physiopathologique de la tétanie hypomagnésémique néo-natale avec hypocalcémie, telle que nous la concevons, de la façon suivante :

- Initialement se développe chez un nouveau-né ou un tout jeune nourrisson, un déficit magnésien consécutif à une perte urinaire excessive de ce cation. La cause de cette fuite nous échappe ; peut être pourrait-il s'agir d'une insuffisance de réabsorption transitoire, par immaturité tubulaire. Cette déplétion magnésienne pourrait se trouver encore exagérée si la mère de l'enfant pendant la grossesse n'a pu lui fournir qu'un capital de magnésium insuffisant.

- Dans un deuxième temps le trouble magnésien - et peut-être l'hypomagnésémie elle-même - inhibe l'action périphérique de la parathormone, ce qui entraine une hypocalcémie d'une part, et une exagération de l'hypermagnésurie et de l'hypercalciurie d'autre part. Simultanément s'instaure une hyperactivité parathyroïdienne fonctionnelle mais qui reste inopérante.

- Dans un troisième temps, si on administre du magnésium au sujet, on permet à la parathormone d'agir sur ses récepteurs, ce qui normalise la calcémie, diminue magnésurie et calciurie et enfin ralentit l'activité parathyroïdienne.

On comprend ainsi l'effet spectaculaire de l'injection d'une dose minime de magnésium. On comprend également que selon la profondeur du trouble, cette injection puisse être suffisante ou au contraire demande à être renouvelée pendant un temps malgré tout assez court.

Nous reconnaissons que cette hypothèse n'est pas sans faille. Elle rejette en particulier délibérément l'idée d'insuffisance parathyroïdienne vraie et explique donc mal le succès de DAVIS qui normalise la calcémie et la magnésémie par l'administration de parathormone. Si l'explication que nous proposons est celle qui nous semble le mieux rendre compte des faits, on ne peut cependant la considérer comme définitive. Il n'est de plus pas certain que la pathogénie d'une hypomagnésémie néo-natale proprement dite - c'est-à-dire des premiers jours de la vie - et celle d'une hypomagnésémie constatée seulement à l'âge de quelques semaines, soient tout à fait superposables. Nous ne pouvons pas non plus affirmer que pour un même âge l'affection reconnaisse une pathogénie univoque et strictement définie.

Telle est donc la tétanie hypomagnésémique néo-natale avec hypocalcémie. Syndrome d'individualisation récente, il parait certes assez rare ; cependant il y a tout lieu de croire qu'il est souvent méconnu. Il n'est d'ailleurs pas interdit de penser que le nombre de tétanies "dites hypocalcémiques néo-natales" mal comprises, de survenue retardée, réagissant mal ou transitoirement au traitement calcique puisse en

fait entrer dans le cadre de ce que nous venons d'étudier. Il eut alors suffit d'un dosage de la magnésémie pour orienter instantanément le diagnostic et apporter une thérapeutique d'efficacité immédiate.

C H A P I T R E IV

LES HYPOMAGNESEMIES TRANSITOIRES IDIOPATHIQUES DE L'ENFANT ET DU GRAND NOURRISSON

Des hypomagnésémies sont de plus en plus souvent mises en évidence chez ces sujets et il est certes maintenant fréquent de pouvoir les intégrer dans un ensemble étiologique cohérent. Mais nombreux aussi sont les cas où on ne peut mettre en évidence aucune cause possible, la baisse du magnésium plasmatique apparaissant primitive.

Les hypomagnésémies idiopathiques sont très mal connues et leur compréhension nous échappe dans leur quasi totalité. Elles reconnaissent toutefois certaines caractéristiques particulières (264) :

- Elles se rencontrent à tout âge, aussi bien chez le nourrisson et chez l'enfant que chez l'adulte;

- Elles sont parfois latentes, asymptomatiques et leur découverte est alors le fruit d'un dosage systématique. Elles s'accompagnent ailleurs de manifestations neurologiques ou neuro-musculaires paroxystiques d'une grande diversité. Il peut s'agir de crises convulsives pouvant au maximum réaliser un état de mal ; il peut s'agir aussi de signes d'hyperexcitabilité neuro-musculaire comportant : trémulations, agitation, soubresauts au moindre contact ou après stimulation auditive. Un signe de Chvostek est souvent retrouvé à l'examen.

- L'abaissement de la magnésémie est d'intensité très variable. Il est dans l'immense majorité des cas, très modéré : le taux du magnésium plasmatique est en effet

habituellement compris entre 14 et 16 mg/1. Plus rarement la magnésémie peut atteindre un chiffre plus bas : 9 à 12mg/1.

- La calcémie est en règle normale.

- Le dernier caractère de ces hypomagnésémies idiopathiques est d'ordre évolutif : elles sont transitoires et intégralement curables par la magnésothérapie orale en quelques semaines.

Comme d'ailleurs pour tous les types d'hypomagnésémie, se pose ici le problème de savoir quel est le rôle de la diminution du magnésium plasmatique dans le déterminisme des manifestations neurologiques et neuro-musculaires. La baisse de la magnésémie ne peut suffir à les expliquer ; d'ailleurs l'intensité des symptômes n'est jamais proportionnelle à la profondeur de l'hypomagnésémie. Pour un même taux de magnésium sérique il peut tantôt n'exister aucun signe clinique anormal, tantôt exister des convulsions subintrantes. Ainsi certaines hypomagnésémies discrètes,voire même à la limite inférieure de la normale, s'accompagnent d'une riche symptomatologie paroxystique tandis que d'autres hypomagnésémies, bien plus profondes, sont exemptes de tout signe clinique. Ceci amène à penser que d'une part le magnésium sérique n'est pas seul à entrer en ligne de compte et que le magnésium cellulaire a certainement aussi un rôle à jouer ; que d'autre part le déclenchement et la gravité des manifestations cliniques dépendent d'un "seuil épileptogène" individuel ; et qu'enfin le trouble métabolique magnésien n'a peut-être qu'un rôle déclenchant ou favorisant.

Le dernier point à résoudre et assurément le plus difficile, est celui de l'étiologie de ces hypomagnésémies transitoires. Aucune cause n'apparait à l'évidence mais il n'a

jamais été fait dans ce domaine d'étude approfondie du métabolisme du magnésium. Si bien qu'on ne peut que formuler des hypothèses. S'agit-il d'une carence d'apport ? Cela parait peu probable mais il faut se souvenir que les régimes que nous recevons dans nos pays sont pauvres en magnésium (SEELIG) et qu'en certaines occasions, qui nous échappent, certains sujets pourraient développer un état carentiel patent. S'agit-il au contraire d'un défaut d'absorption sélectif portant sur le magnésium ? La pratique des bilans serait nécessaire pour le démontrer. Ne pourrait-il pas enfin s'agir aussi d'un trouble de la répartition du magnésium dans l'organisme entre le milieu extra et intra-cellulaire ?

En définitive les problèmes posés par les hypomagnésémies idiopathiques transitoires de l'enfant restent complexes ; de plus cliniquement et biologiquement tous les intermédiaires existent entre les tétanies hypomagnésémiques idiopathiques et ce qu'il est convenu d'appeler les tétanies chroniques constitutionnelles, où un trouble du métabolisme magnésien a été fortement suspecté pour expliquer l'étiologie de ce curieux syndrome.

CHAPITRE V

TETANIE CHRONIQUE CONSTITUTIONNELLE ET DEFICIT MAGNESIEN

La tétanie chronique constitutionnelle est une affection fréquente puisqu'elle recouvre pour KLOTZ (184) environ 70 % de la totalité des tétanies et atteint à peu près 8 % de la population européenne (183). Rencontrée chez l'adulte jeune et l'adolescent, elle se voit aussi chez l'enfant, surtout la fille après la puberté. Cette maladie a soulevé bien des discussions depuis les descriptions qu'en ont donné CORVISART en 1852 (65) puis TROUSSEAU en 1862 (308). Actuellement sa symptomatologie est bien connue malgré son polymorphisme (61, 62, 75, 174, 178, 179, 185, 187, 193, 197, 304, 312, 326) par contre son étiologie reste encore très discutée.

A - ETIOLOGIE DE LA SPASMOPHILIE -

Après avoir invoqué un désordre nerveux central on a envisagé le rôle d'un trouble du métabolisme calcique ; actuellement on s'interroge sur la place éventuellement tenue par une anomalie du métabolisme magnésien.

1 - Théorie centrale

L'origine nerveuse centrale de la spasmophilie avait trouvé son fondement dans l'existence habituelle d'un dérèglement névrotique (émotivité, anxiété) au cours de cette affection qui par ailleurs peut se décompenser à l'occasion des règles ou d'agressions psychiques diverses. En réalité ces faits sont loin d'être probants car ils peuvent n'être que des

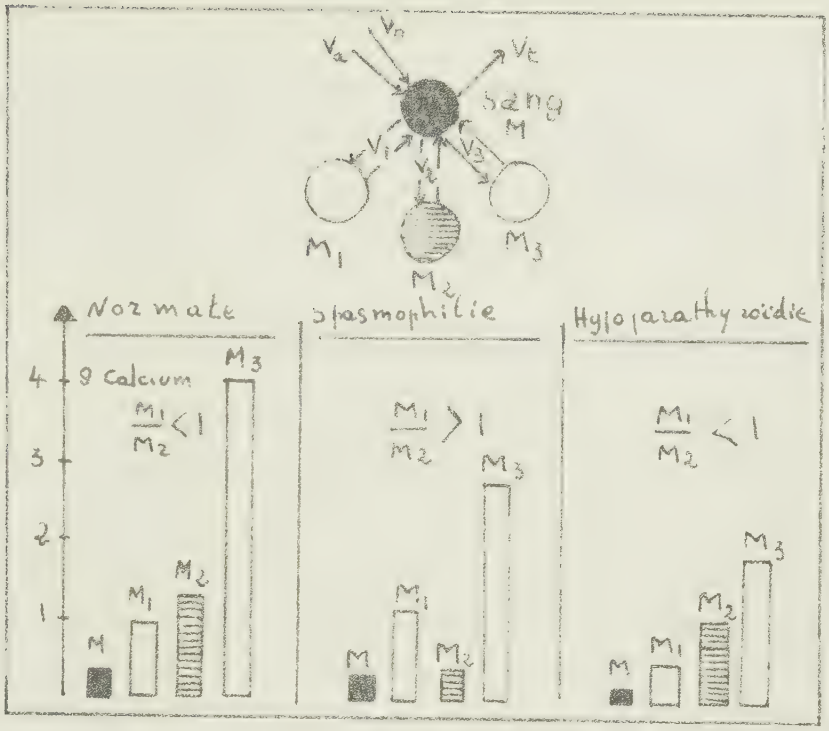


Figure I : Variation des compartiments du fonds commun calcique chez le spasmophile et l'hypoparathyroïdien (d'après MILHAUD et AUBERT) (231 bis).

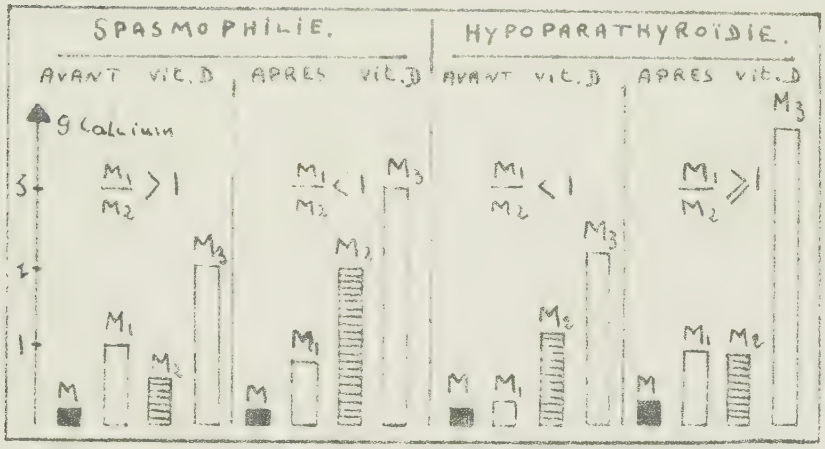


Figure II : Effet de la vitamine D sur les compartiments du fonds commun chez le spasmophile et l'hypoparathyroïdien (d'après MILHAUD et AUBERT) (231 bis).

facteurs favorisants ou déclenchants sur un terrain prédisposé. Si bien que l'existence d'éléments nerveux centraux n'est pas incompatible avec d'autres théories pathogéniques, qu'elles soient calcique ou magnésienne.

2 - Théorie d'un trouble du métabolisme calcique

Le trouble du métabolisme calcique au cours des tétanies chroniques constitutionnelles n'est pas évident, car le taux du calcium sérique, et en particulier du calcium ionisé, y est normal. Les épreuves d'hypercalcémie provoquée par la vitamine D ou l'AT 10 ainsi que les épreuves d'hypocalcémie provoquée par le Benzoate d'oestradiol ou l'histamine, se sont révélées difficiles à interpréter (183). Il n'est pas impossible par contre qu'il existe un trouble de la régulation calcique d'origine parathyroïdienne comme le laisse supposer le test d'hypocalcémie provoquée à l'E.D.T.A. (64) qui révèle chez le spasmophile un retard de réparation significatif, comme chez l'hypoparathyroïdien, où cependant le phénomène est plus intense et plus prolongé. En réalité, les constatations les plus intéressantes ont été faites par MILHAUD et AUBERT (231, 231 bis) qui ont étudié le devenir du calcium marqué (Ca 45) chez un assez grand nombre de spasmophiles. Ces auteurs ont montré que le fond commun est constamment diminué du fait de la baisse élective de la masse de calcium échangeable des tissus mous (M_2) qui devient inférieure à celle des liquides extra-cellulaires (M_1). Ainsi le rapport M_1/M_2, normalement inférieur à l'unité, est-il inversé. Le calcium osseux échangeable est diminué mais jamais dans les mêmes proportions que le calcium tissulaire. La vitesse de fixation du calcium sur l'os est aussi diminuée. L'excrétion urinaire est normale. L'excrétion fécale est un peu abaissée. Le taux d'absorption intestinale est dans les limites de la normale. Ainsi donc, alors que chez l'hypoparathyroïdien tous les compartiments

sont réduits de façon harmonieuse, chez le spasmophile le fond commun calcique est déséquilibré par baisse élective du calcium échangeable cellulaire (Fig.1). Par ailleurs MILHAUD et AUBERT (231) ont constaté que la vitesse de renouvellement du calcium (turnover du calcium) est ralentie, ce qui témoigne d'une certaine inertie métabolique. Toutes ces constatations ne vont pas à l'encontre d'une dysrégulation calcique d'origine parathyroïdienne comme le suggérait déjà l'épreuve à l'E.D.T.A. (187).

3 - Théorie d'un trouble du métabolisme magnésien.

Depuis une dizaine d'années, une hypothèse étiologique nouvelle de la spasmophilie s'est faite jour. Un certain nombre d'auteurs à la suite des travaux de ROSSELLE et de De DONCKER d'une part et de DURLACH d'autre part, mettent cette affection sur le compte d'un trouble du métabolisme du magnésium, bien que celui-ci soit difficile à démasquer puisque, en règle, le taux de la magnésémie reste dans les limites de la normale. Les travaux de ROSSELLE (266, 265) et ceux de DURLACH ont été confirmés en 1966 par ceux de NAYRAC et coll. (241). Pour tous ces auteurs la cause de la spasmophilie chronique constitutionnelle résiderait dans un déficit magnésien latent et c'est à lui qu'il faudrait rapporter l'ensemble des manifestations morbides rencontrées au cours de ce syndrome. Cette théorie nouvelle s'appuie sur un certain nombre de constatations biologiques statistiques et thérapeutiques. En effet DURLACH affirme (89) qu'un tiers des malades atteints de spaspophilie présente un taux de magnésium sérique inférieur à 17,5 mg/l et donc relativement bas. De toute façon il a été établi (241) que les spasmophiles représentent statistiquement une population de magnésémie homogène dont l'histogramme gaussien présente une moyenne abaissée d'environ 2,8 mg/l par rapport aux sujets non spasmophiles témoins. Le traitement

magnésien augmente la magnésémie des tétaniques d'environ 2,5 mg/l, les taux moyens du magnésium plasmatique atteignant alors pratiquement celui des témoins. Simultanément les troubles cliniques disparaissent dans 80 % des cas pour ATLAN, REGIS et GASTAUT et les signes électriques dans 60 % des cas ; les résultats positifs ou nuls ne sont nullement fonction du taux de la magnésémie initiale.

En définitive pour nombre d'auteurs et tout particulièrement pour ROSSELLE et DURLACH "toute spasmophilie est, a priori, suspecte de déplétion magnésienne" (89) ; une magnésémie retrouvée basse confirme cette assertion ; cependant qu'une magnésémie normale ne permet pas de l'infirmer, tant on sait le peu de valeur du magnésium plasmatique pour juge du capital magnésien global. Si bien que l'efficacité du traitement magnésien apparait à ces auteurs comme un critère fondamental pour asseoir l'hypothèse magnésienne de la spasmophilie (249, 250).

Il conviendrait dès lors de tenter de préciser les secteurs de l'organisme interessés par la déficience magnésienne. Puisque le capital magnésien extra-cellulaire est peu modifié, force est bien de supposer avec DURLACH (87, 85, 89) que le déficit est cellulaire et il existe d'ailleurs une baisse significative du magnésium érythrocytaire. La lenteur des effets thérapeutiques initiaux plaide en faveur de cette conception, tout se passant comme s'il fallait une quantité suffisante de magnésium pour forcer la cellule. Ainsi donc la spasmophilie verrait le trouble magnésien essentiel résider non dans la baisse de la magnésémie, toujours faible voire discutable, mais dans les modifications du rapport entre magnésium extra et intra-cellulaire. On pourrait donc avec MICHON et LARCAN (229) considérer la tétanie chronique constitutionnelle comme une "tétanie dysmagnésémique".

La cause du trouble magnésien proprement dite reste encore inconnue. Plus que vers une carence d'apport il semble qu'il y aurait davantage lieu de s'orienter vers un trouble chronique du transfert cellulaire du magnésium non seulement au niveau de l'intestin, ce qui pourrait en diminuer l'absorption mais aussi au niveau de toutes les cellules et ceci d'autant plus que dès l'arrêt du traitement magnésien, la rechute est possible.

Un autre point reste à élucider : comment la carence magnésienne aboutit-elle aux manifestations cliniques d'hyperexcitabilité neuro-musculaire ? Agirait-elle directement sur le système neuro-musculaire ? Ou bien perturberait-elle l'activité du système parathyroïdien, ce qui permettrait d'expliquer les modifications du métabolisme calcique et le fait que le spasmophile réponde comme un hypoparathyroïdien à l'épreuve à l'E.D.T.A.

Ainsi les trois théories pathogéniques de la spasmophilie - centrale, calcique et magnésienne, pourraient elles se combiner entre elles. Cette conception pathogénique irait d'ailleurs bien avec le fait que la vitamine D améliore la tétanie chronique constitutionnelle puisque l'on sait après les travaux de HANNA (131), de MENITZER (224), de MILLER et coll. (232) et de RICHARDSON et coll. (260) que cette vitamine positive en règle générale le bilan magnésien en augmentant l'absorption intestinale et fait entrer le magnésium dans la cellule.

B - LA THERAPEUTIQUE DE LA SPASMOPHILIE

Les thérapeutiques de la spasmophilie découlent des interprétations pathogéniques. Un traitement neuro-sédatif, à base de phénobarbital, de bromure de calcium ou de tranquillisants, reste indiqué dans la plupart des cas. Le calcium

associé à la vitamine D ou mieux à l'AT 10 a représenté pendant longtemps et représente encore pour bien des auteurs l'élément thérapeutique fondamental qui entraine non seulement une amélioration clinique et électrique, mais encore la correction des perturbations de l'épreuve au calcium radio-actif (231 bis) (Fig II).

La magnésothérapie a été proposée plus récemment. Sa place reste cependant encore discutée. Certains pensent que ses indications doivent être sélectionnées et ne s'étendre qu'aux formes hypomagnésémiques ou au maximum aux formes où un déficit magnésien est pratiquement certain. D'autres par contre, à la suite de DURLACH (85), préconisent le traitement magnésien de façon systématique puisqu'ils voient dans la carence magnésienne le substratum de l'affection. Ils s'adressent soit au glutamate de magnésium (10 à 40 grammes par jour), soit au chlorure ou au nitrate (2 grammes par jour), soit au lactate (3 grammes par jour) par voie orale, en prescrivant des cures très prolongées. Pour ces auteurs précisément, l'action bénéfique des stérols (tels la vitamine D ou l'AT 10) pourrait s'exercer par l'intermédiaire du métabolisme du magnésium puisqu'ils favorisent l'absorption intestinale de ce cation et son passage dans les cellules en général, la normalisation du trouble calcique suivant celle du trouble magnésien. Sous l'influence de la thérapeutique magnésienne l'amélioration clinique et électrique est significative dans un nombre substantiel de cas ; mais elle n'est cependant pas rigoureusement constante.

C - CONCLUSION ET DISCUSSION .

Nous devons reconnaitre que la spasmophilie comporte encore actuellement bien des incertitudes quant à son étiologie et à sa physiopathologie. L'hypothèse d'un trouble magnésien soutenue par ROSSELLE et DURLACH est intéressante.

Elle est basée essentiellement sur des considérations statistiques et sur l'efficacité du traitement par le magnésium. Cette théorie peut être schématiquement résumée de la façon suivante :

- au départ existe un déficit magnésien, conséquence soit d'un défaut d'apport, soit plus vraisemblablement d'une anomalie constitutionnelle de transfert cellulaire de ce cation.

- ce déficit magnésien, avant tout intra-cellulaire, entraine un trouble du métabolisme calcique dominé par un effondrement du calcium échangeable des tissus mous, et ceci peut-être par l'intermédiaire d'un dysfonctionnement parathyroïdien.

- les manifestations cliniques et électriques pourraient être la conséquence soit du déficit magnésien lui-même, soit avec plus de vraisemblance du trouble calcique.

- l'administration de vitamine D corrigerait le déficit magnésien en augmentant la teneur cellulaire en ce cation. L'action parathyroïdienne redeviendrait alors normale et le trouble calcique disparaitrait en même temps que s'estomperaient les anomalies cliniques et électriques.

- L'administration de magnésium seul par voie orale aboutirait aux mêmes résultats : l'élévation de la teneur magnésienne de l'intestin faciliterait l'absorption intestinale du cation ; l'élévation du magnésium circulant parviendrait à forcer la cellule et à y faire entrer une certaine quantité de magnésium, ce qui pourrait demander plusieurs semaines. La neutralisation du déficit magnésien normaliserait le fonctionnement parathyroïdien qui à son tour effacerait le trouble calcique.

- L'inconstance de l'action de la magnésothérapie orale pourrait s'expliquer par le fait que la pénétration du magnésium dans la cellule est plus ou moins facile et qu'une même dose thérapeutique n'entraine pas automatiquement la même restauration cellulaire de magnésium.

Pour attrayante que soit la pathogénie magnésienne de la spasmophilie, elle appelle toutefois certaines réserves car les arguments qui ont permis de l'échafauder sont discutables dans leur interprétation. L'abaissement du magnésium extra-cellulaire, bien que modeste et essentiellement affirmé par des enquêtes statistiques, ne prête certes pas à discussion, non plus que l'abaissement du magnésium érythrocytaire. Mais ces anomalies pourraient cependant n'être que secondaires à un processus causal qui nous échappe encore. De la même façon l'effet de la thérapeutique magnésienne sur la maladie est lui aussi critiquable quand on en use pour asseoir une théorie étiologique. Que la magnésothérapie soit bénéfique est indiscutable dans une majorité de cas, mais ne prouve pourtant pas de façon formelle le rôle initiale d'un trouble magnésien dans le déclenchement de l'affection.

Aussi pour nous, la tétanie chronique constitutionnelle garde-t-elle tous ses secrets. Certes, il existe bien un trouble magnésien - tout comme il existe un trouble calcique - mais le problème reste de savoir s'il est symptomatique ou étiologique. Dans l'état actuel de nos connaissances, il ne nous semble pas possible de trancher.

- C O N C L U S I O N S -

Nous avons tenté de faire une étude d'ensemble, aussi complète que possible, de la pathologie du magnésium en pédiatrie. Nous avons retracé, au début de ce travail, les principales caractéristiques du métabolisme de ce cation tout en soulignant les multiples lacunes qui émaillent encore la connaissance de ce sujet. Nous avons ensuite étudié les principales méthodes d'exploration du métabolisme magnésien, en insistant sur leurs limites ou sur leurs difficultés de réalisation technique, les unes et les autres découlant du caractère essentiellement intra-cellulaire de l'ion. Nous avons enfin revu dans le détail, les principaux types d'hypomagnésémie susceptibles d'être rencontrés chez l'enfant et le nourrisson.

Les hypomagnésémies secondaires sont de loin, les plus fréquentes et les plus aisées à comprendre. Elles sont surtout le fait des malabsorptions intestinales et des malnutritions sévères, mais parfois aussi du rachitisme commun. Les autres causes sont plus rares.

Les hypomagnésémies primitives sont d'interprétation plus complexe. Nous ne reviendrons pas sur les hypomagnésémies transitoires idiopathiques de l'enfant et du grand nourrisson, qui représentent indiscutablement les formes les plus difficiles à classer et les moins aisées à interpréter quant à leur déterminisme. Nous ne reviendrons pas non plus sur les rapports susceptibles d'exister entre la spasmophilie et un éventuel déficit magnésien. Il nous suffira de rappeler que les problèmes qu'ils posent sont loin d'être résolus. Nous insisterons par contre sur ces deux entités de révélation précoce :- dès les premières semaines de la vie - que sont les hypomagnésémies néo-natales transitoires idiopathiques et les

hypomagnésémies congénitales chroniques. Toutes deux, d'individualisation récente, sont encore rares mais présentent un grand intérêt théorique et pratique.

L'hypomagnésémie néo-natale transitoire en apparence primitive se révèle par des convulsions, en règle très violentes. Une hypocalcémie, souvent profonde, est toujours associée. Les convulsions résistent de façon surprenante à la calcithérapie intra-veineuse intense ; parfois même cette thérapeutique ne remonte que très difficilement la calcémie dont la rechute est en tout cas immédiate dès l'arrêt de la perfusion calcique. Ces particularités évolutives doivent suffir à faire pratiquer un dosage de la magnésémie qui est très abaissée. Il existe concomitemment une élévation très frappante de la magnésurie et de la calciurie. L'administration de magnésium par voie parentérale achève d'individualiser l'affection tant son effet est spectaculaire : elle arrête instantanément les convulsions et fait en quelques heures remonter la calcémie, même en l'absence de supplémentation en calcium. La guérison peut être définitive ; il peut aussi être parfois nécessaire de prolonger la magnésothérapie quelques jours ou d'en augmenter la posologie. De toute façon la guérison sera totale et sans séquelle.

L'hypomagnésémie congénitale chronique, dont nous avons pu personnellement étudier un cas très en détail, réalise une maladie métabolique très singulière. Elle débute deux à six semaines après la naissance par des convulsions que l'on est d'abord tenté de mettre sur le compte de l'importante hypocalcémie constamment retrouvée. La calcithérapie intraveineuse ne remonte que transitoirement la calcémie car dès son interruption le taux du calcium sanguin baisse de nouveau et les convulsions réapparaissent. Chaque reprise de la thérapeutique calcique peut, comme dans notre cas, être suivie des

meilleurs effets immédiats, mais chaque fois son arrêt replonge rapidement le malade dans une situation dramatique. Le dosage de la magnésémie permet d'évoquer le diagnostic car elle est effondrée ; simultanément la magnésurie est très diminuée et cette dernière notion permet à elle seule d'envisager très fortement que le trouble ne sera pas seulement passager. La thérapeutique magnésienne intra-veineuse ou intra-musculaire sera immédiatement salutaire : elle interrompt les convulsions et normalise la calcémie tandis que la magnésémie s'élève. Dès lors le mode évolutif de la maladie va affirmer le diagnostic : sous l'effet d'une magnésothérapie orale continue, à doses modérées, l'amélioration observée se perpétue ; cependant toute tentative d'interruption de ce traitement entraine une rechute impressionnante en quelques jours mais qui sera encore immédiatement curable par la reprise de la thérapeutique magnésienne, à l'exclusion de toute autre. Cette maladie métabolique congénitale réalise un état de magnéso-dépendance, qui est pour le magnésium ce qu'est la pseudo-hypoparathyroïdie pour le calcium. Son étiologie nous échappe encore complètement. Nous pensons cependant qu'elle réside dans une anomalie diffuse des transferts magnésiens cellulaires.

Nous voudrions pour terminer, revenir sur les interractions qui existent entre les métabolismes magnésien et calcique et plus précisément sur l'hypocalcémie induite par l'hypomagnésémie. C'est là un phénomène maintenant bien établi que plusieurs observations relatent, et ceci quel que soit le type de l'hypomagnésémie : secondaire ou primitive, acquise ou congénitale. Nous avons tendance à penser que dans tous les types de déficit magnésien, les mécanismes qui président à l'apparition et à l'entretien de l'hypocalcémie sont rigoureusement identique. A la suite des travaux expérimentaux effectués chez les bovidés et à la lumière de ce que nous avons observé chez notre malade, atteint d'hypomagnésémie

congénitale chronique, nous avons imaginé qu'au cours des déficits magnésiens majeurs, le calcium fuyait l'espace extracellulaire pour prendre la place du magnésium qui quittait l'os. Nous avons pensé que comme chez l'animal il existait bien malgré les apparences, une hyperactivité parathyroïdienne - déclenchée soit par l'action directe de l'hypomagnésémie, soit par celle de l'hypocalcémie - mais que l'action hypercalcémiante de la parathormone était inhibée par le retentissement métabolique du trouble magnésien au niveau osseux. L'administration de magnésium devait rendre immédiatement son efficacité à l'hormone qui réparait alors rapidement la calcémie. Il nous a été permis de vérifier en grande partie cette hypothèse car nous avons eu la possibilité de faire doser la parathormone circulante. Spontanément en période d'hypomagnésémie et d'hypocalcémie son taux s'est révélé considérablement élevé ; sous magnésothérapie par contre, alors que la calcémie était à 100 mg/l. La valeur trouvée était dans les limites de la normale. Dès lors se pose le problème de savoir ce qui de l'hypocalcémie ou de l'hypomagnésémie détermine l'hyperactivité parathyroïdienne. Il ne nous est pas possible actuellement de répondre définitivement à cette question.

Longtemps négligée, la pathologie du magnésium prend donc un tour nouveau. Il est certain que la connaissance des hypomagnésémies permettra malgré leur rareté, qui n'est d'ailleurs que toute relative, d'en porter de plus en plus souvent le diagnostic. C'est dans ce but que le dosage du magnésium sanguin devra être systématiquement intégré dans le bilan des convulsions, trémulations et tétanies du nourrisson et du nouveau-né.

Vu, le Président de Thèse :

M. JULIEN MARIE

Vu, le Doyen de la Faculté

G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie
Adjoint au Recteur de l'Académie de Paris

C. CHALIN

B I B L I O G R A P H I E

1 - AGNA J.W. and GOLDSMITH R.E. Primary hyperparathyroidism associated with hypomagnesemia. A report of 3 cases.
J. Clin. Endocr. Metab. 1956, 16, 973-974.

2 - AGNOLI R. et BUSSA D. Studio clinico sperimentale dell'azione del magnesio sul cuore.
Archivio per le Scienze Mediche, 1938, 56, 109-123.

3 - ALCOCK N. and Mac INTYRE I. Inter-relation of calcium and magnesium absorption. Clin. Sci, 1962, 22, 185-193.

4 - ANAST C.S. Magnesium studies in relation to vitamine D - resistant rickets. Pediatrics, 1967, 40, 425-435.

5 - ASHKENAZ E.W. Magnesium narcosis in muscle.
J. Cellul. Physiol., 1938, 11, 163-174.

6 - ATCHLEY,D.W., LOEB R.F., RICHARDS D.W. Jr., BENEDICT E.M. and DRISCOLL M.E. On diabetic acidosis : detailed study of electrolyte balances following withdrawal and reestablischement of insulin therapy.
J. Clin. Investig., 1933, 12, 297-326.

7 - AVCIN M. The role of magnesium in the pathogenesis of the rachitogenic tetany. Helv. Poed. Acta, 1959, 14, 259.

8 - BACK E.H., MONTGOMERY R.D. and WARD E.E. Neurological manifestations of magnesium deficiency in infantile gastro-enteritis and malnutrition.
Arch. Dis. Childh. 1962, 37, 106-109.

9 - BAILEY K. and WEBB E.C. Purification and properties of yeast pyrophosphatase. Biochem. J., 1944, 38, 394-398.

10 - BAJPAI P.C., SUGDEN D., STERN L. and DENTON R.L. Serum ionic magnesium in exchange transfusion.
J. Pediat., 1967, 70, 193-199.

11 - BALINT J.A. and HIRSCHOWITZ B.I. Hypomagnesemia with tetany in nontropical sprue. New.Eng.J. Med., 1961, 265, 631-633.

12 - BARBOUR H.G. and TAYLOR W.F. Influence of magnesium chloride upon narcotic and toxic effects of sodium barbital.
J. Pharm. Exper. Ther., 1931, 42, 321-331.

13 - BARKER E.S. Physiologic and clinical aspects of magnesium metabolism.
J. Chron. Dis., 1960, 11, 278.

14 - BARNES B.A., KRANE S.M. and COPE O. Magnesium studies in relation to hyperparathyroïdism.
J. Clin. Endocr., 1957, 17, 1407-1421.

15 - BARRON G.P., BROWN S.O. and PEARSON P.B. Histological manifestations of a magnesium deficiency in the rat and rabbit. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1949, 70, 220-223.

16 - BECHER E., HAMANN L. Studie über das Verhalten des Magnesiums in Organismus, insbesondere im Blut. Ein Beitrageüber den Magnesiumgehalt des Blutes bei Neirenkrankheiten. Deutsh. Archiv. J. Klin. Med., 1932, 173, 500-513.

17 - BECKS H. Electrolytes of saliva under normal and pathological conditions. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1928, 26, 93-95.

18 - BERNSTEIN M. and SIMKINS S. Magnesium : the effects of intravenous injections on the human heart. J. Lab. and Clin. Med., 1939, 25, 131-141

19 - BERTHAUX P. et MAURAT J.P. Le métabolisme du magnésium et son rôle en pathologie humaine. Presse Médicale, 1961, 69, 1165.

20 - BERTRAND J., GAYET-HALLION T. et QUIVY D. Influence des sels de magnésium sur l'électro-encéphalogramme du lapin. Compte-rendu Soc. Biol., 1947, 141, 145-147.

21 - BIETER R.M. Further studies concerning the action of diurectics upon the aglomerular kidney. J. Pharm. Exper. Therap., 1933, 49, 250-256.

22 - BINET P. Recherches comparatives sur l'action physiologique des métaux alcalins et alcalino-terreux. Rev. Med. Suisse Romande, 1892, 12, 523-550.

23 - BIRD F.H. Magnesium deficiency in chick : clinical and neuropathologic findings. J. Nutrition, 1949, 39, 13-29.

24 - BISSEL G.W. Magnesium partition in hyperthyroidism with special reference to effect of thiouracil. Am. J. Med. Sci., 1945, 210, 195-200.

25 - BLACK D.A.K. and MILNE M.D. Experimental potassium depletion in man. Clin. Sci., 1952, 11, 397-415.

26 - BLAXTER K.L., ROOK J.A.F. and Mc DONALD A.M. Experimental magnesium deficiency in calves : clinical and pathological observations. J. Comp. Path. and Therap., 1954, 64, 157.

27 - BLUMGARTEN A.S. and ROHDENBURG G.L. Mineral salt content of blood in disease. Arch. Int. Med., 1927, 39, 372-384.

28 - BOMSKOV C. und KRUGER E. Der magnesiumgehalt des Blutserums bei Experimenteller Rachitis and D. Hypervitaminose. Ztschr. f. Kinderheilt, 1931, 52, 47-54.

29 - BOULD C. In discussión of WILSON A.A. Hypomagnesoemia and magnesium metabolism. Vet. Rec. 1964, 76, 1382-1399.

30 - BOULET P., MIROUZE J., BARJON P., CRASTES DE PAULET A. et SCHMOUKER Y. Les fluctuations du magnesium sanguin et urinaire au cours de la céto-acidose diabétique. Path. Biol. 1959, 7, 1089-1095.

31 - BOULIN R., UHRY P., NEPVEU et CANIVET J. Variations de quelques substances minérales (sodium, potassium, magnésium) au cours du diabète et de l'acidose diabétique. Presse Méd. 1949, 70, 1025-1026.

32 - BOYD T.E. and BROSMAN J.J. Inhibition and impulse summation on the mammalian neuro-muscular junction. J. Neurophysiol., 1938, 1, 497-507.

33 - BOYD L.J. and SCHERF D. Magnesium sulfate in paroxysmal tachycardie. Am. J. Med. Sci., 1943, 906, 43-48.

34 - BRADY J.P. and WILLIAMS H.C. Magnesium intoxication in a premature infant. Pediatrics, 1967, 40, 100-103.

35 - BRANDT J.L., GLASER W., and JONES I. Soft tissue distribution and plasma diseppearance of intraveinous by administred isotope magnesium with observations on uptake in bone. Metabolism, 1958, 7, 355.

36 - BRETON A., WALBAUM R. et TRAISNEL M. Dosage de la magnésémie chez l'enfant dans divers états pathologiques. Ped. Lyon, 1961, 16, 445-451.

37 - BRIGGS A.P. A colorimetric method for the determination of small amounts of magnesium. J. Biol. Chem., 1922, 52, 349-355.

38 - BRISCOE A.M. and RAGAN C. Effect of magnesium on calcium metabolism in man. Am.J. Clin. Nutr. 1966, 19, 296-306.

39 - BROOKFIELD R.W. The effects of the injection of certain salts on the calcium, magnesium and inorganic phosphorus of the serum of the rabbit. Biochem. J., 1934, 28, 725-733.

40 - BROOKFIELD R.W. Magnesium deficiency on the rat. Brit. Med. J., 1934, 1, 848-849.

41 - BROOKFIELD R.W. The magnesium content of serums in renal insufficiency. Quart. J. Med., 1937, 6, 87-92.

42 - BROWN D.F., Mc GANDY R.B., GILLIE E. and DOYLE J.T. Magnesium lipid relation in health and in patient with myocardial infarction. Lancet, 1958, 7053, 933-935.

43 - BRULL L. Recherches sur le métabolisme minéral. La grandeur des besoins d'entretien en calcium, phosphore et magnésium. Bull. Acad. Roy. Med. Belg., 6e S. 1936, 1, 444-460.

44 - BULGER H.A. and GAUSMAN F. Magnesium metabolism in hyperparathyroïdism. J. Clin. Investig., 1933, 12, 1135-1142.

45 - BULL G.M. The uraemias. Lancet, I, 1955, 73-736.

46 - BUTLER A.M. Diabetic coma. New Engl. J. Med., 1950, 243, 648-659.

47 - BUTLER A.M., TALBOT N.B., BURNETT C.H., STANBURY J.B. and Mac LACHLAN E.A. Metabolic studies in diabetic coma. Tr. A. Am. Physicians, 1947, 60, 102-109.

48 - CADDELL J.L. Magnesium in the therapy of protein caloric malnutrition of childhood. J. Pediat. 1965, 66, 392-413.

49 - CADDELL J. L. and GODDARD D.R. Studies in protein-caloric malnutrition. I. Chemical evidence for magnesium deficiency.
New.Eng. J. Med., 1967, 276, 533-535.

50 - CADDELL J.L. Studies in protein-caloric malnutrition. II. A double-blind clinical trial to assess magnesium therapy.
New. Eng. J. Med., 1967, 276, 535-540.

51 - CANIVET J. Variations de quelques substances minérales au cours du diabète. Sodium, potassium, magnésium.
Thèse Paris 1949.

52 - CANTAROW A., HAURY V.G. and WHILBECK C.G. Effect of parathyroid hormone on diffusion of calcium, magnesium and phosphorus into the peritoneum.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1938, 39, 15-17.

53 - CANTAROW A.C. and TRUMPER M. Clinical biochemistry 4e Ed. 1950, Saunders Cie.

54 - CARE A.D. and VAN't KLOOSTER A.T. In vivo transport of magnesium and other cations across the wall of the gastro intestinal tract of the sheep.
J. Physiol., 1965, 177, 174.

55 - CARLSON A.J. On the chemical conditions for the heart activity, with special reference to the heart of limulus.
Am. J. Physiol., 1906, 16, 378-408.

56 - CHESLEY L.C. and TEPPER I. Some effects of magnesium loading upon renal excretion of magnesium and certain other electrolytes.
J. Clin. Invest., 1958, 37, 1362-1372.

57 - CLARK J. and GEOFFROY R. Studies in calcium metabolism.
J. Biol. Chem., 1958, 233, 203-205.

58 - CLARKE P.C.N. and CARRE J.J. Hypocalcemic hypomagnesemic convulsions. J. Pediat., 1967, 70, 806-809.

59 - COLBY R.W. and FRYE C.M. Effect of feeding various levels of calcium, potassium and magnesium to rats.
Am. J. Physiol., 1951, 166, 209-212.

60 - COLBY R.W. and FRYE C.M. Effect of feeding high levels of protein and calcium in rat rations on magnesium deficiency syndrome.
Am. J. Physiol., 1951, 166, 408-412.

61 - CONTAMIN F. Physio-pathologie de la tétanie.
La France Médicale, 1956, 19, 5-11 et 54.

62 - CONTAMIN F. Les tétanies idiopathiques de l'adulte.
La Revue du Praticien, 1959, 9, 1639-1643.

63 - COPE C.L. and WOLFF B. Ultrafiltrable serum magnesium in hypothytoidism. Biochem. J., 1942, 36, 413-416.

64 - COPP D.H. Parathyroids and homeostasis of blood calcium in "Bone as a tissue". Mc Graw-Hill Edt., New York, 1 vol. 1960.

65 - CORVISART L. De la contracture des extrêmités ou tétanie.
Thèse Paris, 1852.

66 - COUSIN C. et CAEN J. Dosage du magnesium et du calcium dans les plaquettes sanguines humaines.
Rev. Franc. Etudes Clin. et Biol., 1964, 9, 520-523.

67 - CRAMER W. Experimental production of Kidney lesions by diet.
Lancet, 1932, 223, 174-175.

68 - DALLEMAGNE M.J. Réflexion sur la biochimie de l'os.
J. Suisse Med., 1952, 34, 845-848.

69 - DALLEMAGNE M.J. et MELON J. L'état chimique du magnésium et du sodium des sels osseux. Arch. Internat. Physiol. 1950, 58, 188-200.

70 - DAVANZO J.D., CROSSFIELD H.C. and SWINGLE W.W. Effect of various adrenal steroids on plasma magnesium and the electrocardiogram of adrenalectomized dog. Endocrinology, 1958, 63, 826-830.

71 - DAVIS J.A., HARVEY D.R. and YU J.S. Neonatal fits associated with hypomagnesemia. Arch. Dis. Childhood, 1965, 40, 286.

72 - DAY H.G., KRUSE H.D. and Mc COLLUM E.C. Studies on magnesium deficiency in animals. J. Biol. Chem. 1935, 112, 337-359.

73 - DE BEER E.J., JOHNSTON C.G. and WILSON D.W. The composition of intestinal secretions. J. Biol. Chem. 1935, 108, 113-120.

74 - DECHERD G.M. Jr. and HERRMANN G.R. Association of paroxysmal atrial tachycardia with atrial flutter or fibrillation.
Am. Heart. J., 1944, 28, 457-475.

75 - DECOURT J. et TARDIEU G. Les tétanies neurogènes.
La Presse Médicale, 1939, 47, 94-98.

76 - DEL CASTILLO J. and ENGBAEK L. The nature of the neuromuscular block produced by magnesium.
J. Physiol., 1954, 124, 370-384.

77 - DENIS W. and HOBSON S. A study of the inorganic constituents of the blood serum in nephritis.
J. Biol. Chem., 1923, 55, 183-190.

78 - DEROT M. et PIGNARD P. Variations du taux de magnésium sanguin au cours de certaines néphrites.
Bull. Ac. Nat. Med., 1951, 135, 95-97.

79 - DESPRES M. Action curarisante du chlorure de magnésium.
C.R. Soc. Biol., 1931, 107, 602-604.

80 - DEVOS J. Influence centrale des ions potassium, calcium et magnésium sur la fréquence cardiaque.
J. Physiol., (Paris), 1953, 45, 663-678

81 - DINE R.F. and LAVIETE P.H. Serum magnesium in thyroïd disease.
J. Clin. Investig. 1942, 21, 781-786.

81 bis - DOOLING E.C. and STERN L. Hypomagnesemia with convulsions in a Newborn Infant. Report of a case associated with maternal hypophosphatemia.
Canad. Med. Ass. J., 1967, 97, 827-831.

82 - DUCKWORTH J. Magnesium in animal nutrition.
Nutrition Abst. and Rev., 1939, 8, 841-860.

83 - DUNCAN C.W., HUFFMAN C.F. and ROBINSON C.W. Magnesium studies in calves. I. Tetany produced by a ration of milk or milik with various supplements.
J. Biol. Chem., 1935, 108, 35-44.

84 - DUNN M.J. and WALSER M. Magnesium depletion in normal man.
Metab., 1966, 15, 884.

85 - DURLACH J. La spasmophilie constitutionnelle idiopathique, forme type de tétanie par déficit magnésien.
Conc. Med., 1963, 85, 2335-2342.

86 - DURLACH J. Le rôle antithrombosique physiologique du magnésium. A propos d'une maladie phlébothrombosante par déficit magnésien.
Coeur et Médecine Interne, 1967, 4, 213-232.

87 - DURLACH J., DREUX C., LEBRUN R., JARREAU F. et BARACHET L. Etude statistique du magnésium érythrocytaire dans la spasmophilie constitutionnelle idiopathique. Ann. Endocrin., 1962, 23, 83-88.

88 - DURLACH J. et LEBRUN R. Magnésium et pathogénie de la spasmophilie constitutionnelle idiopathique.
C.R. Soc. Biol., 1959, 153, 1973-1975.

89 - DURLACH J. et LEBRUN R. Importance de la forme hypomagnésienne de la spasmophilie. Ann. Endocr., 1960, 21, 244-252.

90 - DURLACH J., STOLIAROFF M., DAUDUCHON J., LELUC R. et THUONG CONG-TRIEU Effets de la thyroparathyroïdectomie et de la charge en extraits parathyroïdiens sur la magnésémie du chien.
C.R. Soc. Biol. 1959, 153, 1976-1977.

91 - EDMONSON H.A., BERNE C.J., HOMANN R.E. and WERTMAN M. Calcium, potassium, magnesium and amylase disturbances in acute pancreatitis. Am. J. Med., 1952, 12, 34-42.

92 - ELEK S.R. and KATZ L.N. Further observations on action of drugs on coronary vessel caliber ; peredrine, angiotonine, renin, quinidine, insulin, coramine, magnesium sulfate, morphine, acid alcali.
J. Pharm. Exper. Therap. 1942, 75, 178-182.

93 - ELIEL L.P., SMITH W.O. and HAWRYLKO J. Metabolic interrelation of calcium and magnesium in patients with and without osteolytic disease.
J. Clin. Investig., 1957, 36, 887.

94 -ELKINTON J.R. The role of magnesium in body fluids.
Clin. Chem., 1957, 2, 319-331.

95 - ENGBAEK L. Investigation on the course and localization of magnesium anesthesia. A comparaison with ether anesthesia.
Acta Pharmac. Toxic. 1948, 4, Supplem. I., 189.

96 - ENGBAEK L. The pharmacological actions of magnesium ion with particular reference to the neuro-muscular and cardiovascular system.
Pharmacol. Rev., 1952, 4, 396-414.

97 - ENGELHARDT W.A. and LJUBIMOVA M.N. Myosine and adenosine triphosphatase. Nature, 1939, 144, 668-669.

98 - ENSELBERG C.D., SIMMONS H.G. and MINTZ A.A. The effects of magnesium upon cardiac arrhythmias. Am. Heart. J., 1950, 39, 703-712.

99 - ERLANDSON M.E., GOLUBOW J., WEINMAN J. and SMITH C.H. Bivalent cations in homozygons thalassemia. J. Pediat., 1965, 66, 637.

100 - ETTELDORF J.N. and TUTTLE A.H. The effects of magnesium sulfate on renal function in children with acute glomerulo-nephritis. J. Pediat., 1952, 41, 524-527.

101 - EULER H.Von, und RYDBOM M. Uber den Einfluss von magnesiumsalzen auf knochenbildung und rachitis. Bioch. Ztschr., 1931, 241, 14-22.

102 - FARMER K. Convulsions due to hypomagnesaemia. Lancet, 1967, II, 988.

103 - FAWCETT F.W. and GENS J.P. Magnesium poisoning following an enema of Epsom salt solution. J.A.M.A., 1943, 123, 1028-1029.

104 - FELDBERG W. and MANN T. Formation of acetylcholine in cell-free extracts from brain. J. Physiol., 1945, 104, 8-20.

105 - FIDLER A. Recherches sur les cations du sang dans certains états physiologiques et pathologiques, surtout dans la décompensation de l'appareil cardio-vasculaire. J. Physiol. Paris, 1934, 32, 1121-1124.

106 - FISCHBERG A.M. Hypertension and nephritis. 1 vol. Lea and Febiger Philadelphia, 1954.

107 - FITZGERAL M.G. and FOURMAN P. An experimental study of magnesium deficiency in man. Clin. Sci., 1956, 15, 635-647.

108 - FITZPATRICK R.J. The in vivo potentiation by magnesium salts of the uterine response to posterior pituitary extracts in the bovine. J. Pharm. (London), 1956, 8, 403-409.

109 - FLETCHER R.F., HENLY A.A., SAMMONS H.G. and SQUIRE J.R. A case of magnesium deficiency following massive intestinal resection. Lancet, 1960, I, 522.

110 - FLINK E.B. Magnesium deficiency syndrome in man. J.A.M.A. 1956, 160, 1406-1409.

111 - FLINK E.B., KONIG T.J. and BROWN J.L. Association of low serum magnesium concentrations and deleterious effects of ammonia in hepatic cirrhosis. J.Lab. Clin. Med., 1955, 46, 814.

112 - FLINK E.B., STUTZMAN F.L., ANDERSON A.R., KONIG Th. and FRASER R. Magnesium deficiency after prolonged parenteral fluid administration and after chronic alcoholism complicated by delirium tremens. J. Lab. Clin. Med., 1954, 43, 169-183.

112bis - FOURMAN P. and MORGAN D.B. Chronic magnesium deficiency. Proceed. Nutr. Soc., 1962, 21, 34.

112ter - FRANCOIS R. et FREDERICH Physiologie de l'hormone parathyroïdienne. Prob. Act. Endocrino et Nutri. série n° 5, 1962.

113 - FRASER A.M. The effect of magnesium on the response of the uterus to posterior pituitary hormone. J. Pharm. Exper. Therap., 1939, 66, 85-94.

114 - FREEMAN R.M. and PEARSON E. Hypomagnesemia of unknown etiology. Am. J. Med., 1966, 41, 645.

115 - FREUNDLICH J. Paroxysmal ventricular tachycardia. Am. Heart. J., 1946, 31, 557-564.

116 - FRIEDMAN M., HATCHER G. and WATSON L. Primary hypomagnesaemia with secondary hypocalcaemia in an infant. Lancet 1967, I, 703-705.

117 - FRIEDMAN H.S. and RUBIN M.A. Clinical significance of the magnesium calcium ratio. Clin. Chem., 1955, 1, 125.

118 - GINN E., SMITH W.O., HAMMARSTEN J.F. and SNYDER D. Renal tubular secretion of magnesium in dogs. Clin. Res., 1959, 7, 276.

119 - GINSBURG S., SMITH J.G., GINSBURG F.M., REARDON J.Z. and AIKAWA J.K. Magnesium metabolism of human and rabbit erythrocytes. Blood, 1962, 20, 722.

119bis - GIRARD M.L., ROUSSELET F. et DESCURE J. Précisions nouvelles sur la répartition du magnésium sanguin apportées par la spectrophotométrie d'absorption atomique. C.R. Acad. Sc. Paris, 1966, 262, 2380.

120 - GLASER W. and BRANDT J.L. Localisation of 28 Mg in the myocardium. Am. J. Physiol., 1959, 196, 375.

121 - GOLDMAN A.S., VAN FOSSAN D.D. and BAIRD E.E. Magnesium deficiency in celiac disease. Pediatrics, 1962, 29, 948-952.

122 - GORDON H.T. and WELSCH J.H. The role of ions in axon surface reactions to toxic organic compounds. J. Cellul. Physiol., 1948, 31, 395-419.

123 - GOTTFRIED S.P. and WILLNER H.H. Blood chemistry of schizophrenic patients before, during and after insulin shock therapy : prelinary studies. Arch. Neurol. Psychiatr., 1949, 62, 809-817.

124 - GREENBERG D.M., LUCIA S.P., MAC KEY M.A. and TUFTS E.V. The magnesium content of the plasma and the red corpuscules in human blood.
J. Biol. Chem. 1933, 100, 139-148.

125 - GREENBERG D.M., LUCIA S.P. and TUFTS E.V. The effect of magnesium deprivation on renal function.
Am. J. Physiol., 1938, 121, 424-430.

126 - GREENBERG D.M. and Mac KEY M.A. The effect of parathyroid extract on blood magnesium. J. Biol. Chem. 1932, 98, 765-768.

127 - GUNTHER L., COHN E.T., COHN W.E. and GREENBERG D.M. Metabolism of bone salts in resistant rickets
Amer. J.Dis. Child., 1943, 66, 517.

128 - GUTHRIE C.C. and RYAN A.H. On the alleged specific anaesthetic properties of magnesium salts. Am. J. Physiol., 1910, 26, 329-346.

129 - HALL D.G. Serum magnesium in pregnancy
Obst. Gyn., N.Y., 1957, 9, 158-162.

130 - HAMMARSTEN J.F. and SMITH W.O. Serum magnesium and other electrolytes in insulin induced hypoglycemia.
Am. J. Psychiatr., 1955-56, 112, 1024-1026.

131 - HANNA S. Influence of large doses of vitamine D on magnesium métabolism in rats. Metabolism, 1961, 10, 735.

132 - HANNA S., HARRISON H.T. and Mac INTYRE I. Effect of growth hormone in calcium and magnesium metabolism.
Brit. Med. J., 1961, 5243, 12, 5.

133 - HANNA S., HARRISON H., Mac INTYRE I. and FRASER R. The syndrom of magnesium deficiency in man. Lancet, 1960, 2, 172.

134 - HARMON M. Parathyroid adenoma in a child : report of a case presenting as central nervous system disease an complicated by magnesium deficiency. A.M.A.J. Dis. Child., 1956, 91, 313-325.

135 - HARRIS J.S. and DE MARIA W.J.A. Effects of magnesium sulfate on renal dynamics of normal dogs. Am. J. Physiol., 1951, 166, 199-201.

136 - HARRIS J.S. and DE MARIA W.J.A. Effect of magnesium sulfate on renal dynamics in acute glomerulo-nephritis in children.
Pediatrics, 1953, 11, 191-205.

137 - HAURY V.G. The broncho-dilator action of magnesium and it antagonistic action (dilator action) against pilocarpine, histamine and baryum chloride.
J. Pharm. Exper. Therap., 1938, 64, 58-64.

138 - HAURY V.G. Modification of titan yellow method for determination of small amounts of magnesium in biological fluids.
J. Lab. and Clin. Med., 1938, 23, 1079-1084.

139 - HAURY V.G. The effect of intravenous injections of magnesium sulfate on the vascular systeme.
J. Pharm. Exper. Therap., 1938, 65, 453-460.

140 - HAURY V.G. Blood serum magnesium in bronchial asthma and its treatment by the administration of magnesium sulfate.
J. Lab. and Clin. Med., 1940, 26, 340-341.

141 - HAURY V.G. Variations in serum magnesium in health and disease.
J. Lab. and Clin. Med., 1942, 27, 1361-1375.

142 - HAURY V.G. and CANTAROW A. Effect of magnesium sulfate on serum and peritoneal fluid calcium, magnesium, inorganic phosphorus.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1940, 43, 335-336.

143 - HAYNES B.W. Jr, CRAWFORD E.S. and DE BAKEY M.E.
Magnesium metabolism in surgical patients.
Am. Surg., 1952, 136, 659-667.

144 - HAZARD R. et SAVINI E. Action antinicotinique de l'ion magnésium.
Arch. Internat. Pharmacodyn. (Gand), 1951, 88, 393-400.

145 - HAZARD R. et WURMSER L. Action du magnésium sur l'excitabilité du sympathique. C.R. Soc. Biol., 1931, 108, 944-946.

146 - HAZARD R. et WURMSER L. Action des sels de magnésium sur les vaso-constricteurs rénaux.
C.R. Soc. Biol., 1932, 110, 525-528.

147 - HAZARD R. et WURMSER L. Antagonisme de l'ion potassium et de l'ion magnésium sur l'adrénalino-sécrétion.
C.R. Soc. Biol., 1934, 117, 864-866.

148 - HAZARD R. et WURMSER L. Différenciation par le magnésium des effets de l'ion potassium et de ceux de l'acétyl-choline.
C.R. Soc. Biol., 1939, 130, 1424-1427.

149 - HEATON F.W. and PARSONS F.M. The metabolic effect of high magnesium intake. Clin. Sci., 1961, 21, 273.

150 - HELLER B.I., HAMMARSTEN J.F. and STUTZMAN F.L. Concerning the effects of magnesium sulfate on renal function, electrolyte excretion and clearance of magnesium.
J. Clin. Investig., 1953, 32, 858-861.

151 - HELLERSTEIN E.E. Magnesium and arteriosclerose hormon and experimental. The Illinois Med. J., 1960, 2, 79

152 - HELLERSTEIN E.E., VITALE J.J., WHITE P.L., HEGSTED D.M., ZAMCHECK N. and NAKAMURA M. Influence of dietary magnesium on cardiac and renal lesion of young rats fed on atherogenic diet.
J. Exper. Med., 1957, 106, 767-775.

153 - HERRMAN R. Flammens pekhonutrishe Mg-Bestimmung in serum.
Ztschr. Ges. Exp. Med., 1955, 126, 371-374.

154 - HESS R., Mc INTYRE I., ALCOCK N and PEARSE G.E. Histochemical changes in rat kidney in magnesium deprivation Brit. J. Exp. Path., 1959, 40, 80-86.

155 - HEYMANS C. et CAPET L. Influence du magnésium et du calcium sur la régulation poprioceptive de la pression artérielle. Arch. Internat. Pharmacodyn. (Gand), 1945, 71, 164-172.

156 - HILLS A.G., PARSONS D.W., ROSENTHALD O and WEBSTER G.D. Observations of magnesium metabolism in man. J. Clin. Investig., 1955, 34, 940.

157 - HINGERTY D. The role of magnesium in adrenal insufficiency Biochem. J., 1957, 66, 429-431.

158 - HIRSCHFELDER A.D. Clinical manifestations of high and low plasma magnesium ; dangers of Epsom salt purgation in nephritis. J.A.M.A. 1934, 102, 1138-1141.

159 - HIRSCHFELDER A.D. Effect of renal insufficiency upon plasma magnesium and magnesium excretion after ingestion of magnesium sulfate. J. Biol. Chem., 1934, 104, 647-653.

160 - HIRSCHFELDER A.D. and HAURY V.G. Clinical manifestations of high and low magnesium. J.A.M.A. 1934, 102, 1138-1141.

161 - HIRSCHFELDER A.D. and HAURY V.G. Variations in magnesium and potassium associated with essential epilepsy. Arch. Neurol. and Psych., 1938, 40, 66-68.

162 - HIRSCHFELDER A.D. and SERLES E.R. A rapid method for determining magnesium in blood and urine. J. Pharm. and Experim. Therap., 1932, 45, 264.

163 - HIRSCHFELDER A.D. and SERLES E.S. A simple adaptation of Kolthoff's colorimetric method for the determination of magnesium in biological fluids. J. Biol. Chem., 1934, 104, 635-645.

164 - HOFF H.E., SMITH P.K. and WINKLER A.W. The relation of blood pressure and concentration in serum of potassium, calcium and magnesium. Am. J. Physiol., 1939, 127, 722-730.

165 - HOFF H.E., SMITH P.K. and WINKLER A.W. Effect of magnesium on the nervous system in relation to its concentration in serum. Am. J. Physiol., 1940, 130, 292-297.

166 - HOLT E.I., COURTNEY A.M. and FALES A.L. Chemical composition of diarrhea as compared with normal stolls in infants. Am. J. Dis. Child., 1915, 9, 213-224.

167 - HORTON R. and BIGLIERI E.G. Effect of aldosterone on the metabolism of magnesium. J. Clin. Endocr. Met., 1962, 22, 1187-1192.

168 - HOUSE W.B. and HOGAN A.G. Injury to guinea pigs that follows a high intake of phosphates. The modifying effect of magnesium and potassium. J. Nutrition, 1955, 55, 507-517.

169 - HSU, YU CHUN The influence of the magnesium concentration in the Ringer's solution used for the assay of oxytocin in pituitary (posterior lobe) extracts.
J. Pharm. (London), 1948, 21, 141-151.

170 - HUTTER O.F. and KOSTIAL K. Effect of magnesium and calcium ions on the release of acetylcholine.
J. Physiol. (London), 1954, 124, 234-241.

171 - JABIR M., ROBERTS S.D. and WOMERSLEY R.A. Studies on the renal excretion of magnesium
Clin. Sci. (London), 1957, 16, 119-124.

172 - JANKELSON O.M., VITALE J.J. and HEGSTED D.M. Serum magnesium, cholesterol and lipoprotein in patients with atherosclerosis and alcoholism.
Am. J. Clin. Nutri., 1959, 7, 23-29.

173 - JENNER H.D. and KAY H.D. The phosphatases of mammalian tissus. Magnesium and the phosphatase system.
J. Biol. Chem., 1931, 93, 733-748.

174 - JEQUIER DOGE La tétanie par hyperpnée
Praxis, 1949, 17, 367-373.

175 - JOLYET F. Action du sulfate de magnésie sur les battements du coeur. C.R. Soc. Biol. 1878, 30, 128-130.

176 - JOLYET F. et CAHOURS Sur l'action physiologique des sulfates de potasse, de soude et de magnésie en injection dans le sang.
Arch. Physiol. Norm. et Path., 1869, 2, 113-120.

177 - JONES J.E., DESPER P.C., SHANE S.R. and FLINK E.B. Magnesium metabolism in hyperthyroidism and hypothyroidism.
J. Clin. Investig., 1966, 45, 891-900.

178 - JOYEUX J. Le syndrome neuropsychiatrique de la spasmophilie.
Ann. Med. Psychol., 1958, 116, 473-503.

179 - JUSTIN BESANCON L. et KLOTZ H.P. Etude critique de la notion de spasmophilie chez l'adulte et le grand enfant.
Sem. Hop. Paris, 1950, 26, 3173-3190.

180 - KASHIVA H.K. Magnesium deficiency in intact, in adrenalectomized and in hypophysectomized rats.
Endocrinology, 1961, 68, 80.

181 - KLEEMAN C.R., EPSTEIN F.H., Mc KAY D. and TABORSKY E. Effects of hypo and hyperthyroidism on filtrability of serum magnesium. J. Clin. Endocr. Metabol., 1958, 18, 1111-1116.

182 - KLEIN H., ORENT E.R. and Mc COLLUM E.V. The effects of magnesium deficiency on the teeth and their supporting structures in rats.
Am. J. Physiol. 1936, 112, 256-262.

183 - KLOTZ H.P. La tétanie chronique ou spasmophilie.
L'Expansion Scientifique Française Edit. Paris, 1 vol., 1958.

184 - KLOTZ H.P. et AVRIL J. Les formes cliniques de la tétanie.
La Vie Médicale, 1953, 34, 43-56

185 - KLOTZ H.P. et ELMALEH H. Etude du signe de Chvostek chez vingt-six paires de jumeaux monozygotes.
Ann. Endocr., 1951, 11, 555-558.

186 - KLOTZ H.P., MOSSE A. et CAUBARRERE I. La fonction parathyroïdienne et l'intérêt de la magnésémie dans les syndromes de malabsorption.
Sem. Hôp. 1966, 51, 3118-3122.

187 - KLOTZ H.P., TOMKIEWICZ S., WITCHITZ S., WEIL F. et MASSIN J.P. Le problème de la tétanie chronique constitutionnelle dite normo-calcémique et ses relations avec l'hystérie et l'insuffisance parathyroïdienne.
Colloque sur l'Insuffisance Parathyroïdienne et la tétanie chronique constitutionnelle.
L'Expansion Scientifique Française, Edit. Paris, 1 vol., 1962, 173-200.

188 - KOBAYASHI A. Néonatal hypomagnesaemia.
Lancet, 1967, II, 100.

189 - KOBAYASHI A. Magnesium levels and thyroid disease.
Lancet, 1967, II, 1152.

190 - KRAMER B. and TISDALL F.K. A simple method for the determination of calcium and magnesium in small amounts of serum.
J. Biol. Chem., 1921, 47, 475-481.

191 - KRUSE H.D., ORENT E.R. and Mc COLLUM E.V. Studies on magnesium deficiency in animals. I. Symptomatology resulting from magnesium deprivation.
J. Biol. Chem., 1932, 96, 519-539.

192 - KRUSE H.D., ORENT E.R. and Mc COLLUM E.V. III chemical changes in the blood following magnesium deprivation.
J. Biol. Chem., 1933, 100, 603-643.

193 - KUGELBERG E. and COBB W. Repetitive discharges in human motor nerve fibres during the post-ischoemic state.
J. Neurol. Neurosurgery and Psychiatry. 1951, 14, 88-94.

194 - LAFFARGUE P. De l'action des sels de magnésie sur la circulation sanguine. Thèse Paris 1879.

195 - LAFFONT M. Action comparée des sels de magnésie et de sodium sur la circulation. Gaz. Med., Paris, 1879, 44, 506-507.

196 - LARVOR P., GIRARD A., BROCHART M., PARODI A. et SEVESTRE J. Etude de la carence expérimentale en magnésium chez le veau.
Ann. Biol. Anim. Bioch. Bioph., 1964, 4, 345.

197 - LEFEBVRE J. et LERIQUE J. L'électromyogramme dans la tétanie.
In colloque sur l'insuffisance parathyroïdienne et la tétanie chronique constitutionnelle.
L'Expansion Scientifique Française, Edit. Paris, 1 vol., 1962, 209-216.

198 - LEICHSENRING J.M., NORRIS L.M. and LAMISON S.A. Magnesium metabolism in college women : observations on the effect of calcium and phosphorus intake levels.
J. Nutrition, 1951, 45, 477-485.

199 - LEROY J. Nécessité du magnésium pour la croissance de la souris.
C.R. Soc. Biol., 1926, 94, 431-433.

200 - LEUSEN I. Influence de la concentration en magnésium du liquide céphalo-rachidien sur le système vaso-moteur.
Arch. Internat. Pharmacodyn. (Gand), 1948, 77, 50-51.

201 - LEVIN R.M. and CUMMINGS J.R. A sensitive, acumate, spectrophotometric method for the determination of magnesium in serum.
J. Biol. chem., 1956, 221, 735-742.

202 - LOGAN M.A. The early effects of parathyroid hormone on the blood and urine. J. Biol. Chem., 1939, 127, 711-719.

203 - LOWENHAUPT E., SCHULMAN M.P. and GREENBERG D.M. Basic histologic lesions of magnesium deficiency in rat.
Arch. Path., 1950, 49, 427-433.

204 - MAC CALL, M.L. and JASS O. The action of magnesium sulfate on cerebral circulation and metabolism in toxemia of pregnancy.
Am. J. Obst., 1956, 71, 1089-1096.

205 - MAC CANCE R.A. Osteomalacia with Looser's nodes (Milkman's syndrome) due to a raised resistance to vitamine D acquired about the age of 15 years.
Quart. J. Med., 1947, 16, 33.

206 - Mc CANCE R.A. and WIDDOWSON E.M. The significance of urinary calcium magnesium and phosphorus.
J. Physiol., 1942, 101, 350-354.

207 - Mc CANDISH A.C. Convulsions in calves reared on whole milk diet. J. Dairy. Sci., 1923, 6, 347.

208 - MAC CRUDDEN H.F. Chemical analysis of bone from a case of human adolescent osteomalacia
J. Biol. Chem., 1909, 7, 199.

209 - Mc INTYRE I. Some aspects of magnesium metabolism and magnesium deficiency. Proc. Roy. Soc. Med., 1959, 52, 212.

210 - Mc INTYRE I.
Scient. Basis Med. Ann. Rev., 1963, 216.

211 - Mac INTYRE I., BOSS S. and TROUGHTON V.A. Parathyroid hormone and magnesium homeostasis. Nature, 1963, 198, 1058-1060.

212 - Mac INTYRE I. and DAVIDSON D. The production of secondary potassium depletion, sodium retention, nephrocalcinosis and hypercalcemia by magnesium deficiency.
Biochem. J., 1958, 70, 456-462.

213 - Mac INTYRE I., HANNA S., BOOTH C.C. and READ R. Intracellular magnesium deficiency in man. Clin. Sci., 1961, 20, 297.

214 - MADER I.J. and ISERI L.T. Spontaneous hypopotassemia, hypomagnesemia, alkalosis and tetany due to hypersecretion of corticosterone like mineralocorticoïd. Ann. J. Med., 1955, 19, 976-988.

215 - MANN P.J.G., TENNENBAUM M. and QUASTEL J.H. Acetylcholine metabolism in central nervous system ; effects of potassium and other cations on acetylcholine liberation. Biochem. J., 1939, 33, 822-835.

216 - MARTIN H.E., Mc CUSKEY C. Jr, and TUPIKOVA N. Electrolyte disturbance in acute alcoholism with particular reference to magnesium. Am. J. Clin. Nutri., 1959, 7, 191-196.

217 - MARTIN H.E., MELH J. and WERTMAN M. Clinical studies of magnesium metabolism. Med. Clin. North. America, 1952, 36, 1157-1171.

218 - MARTIN H.E. and WHERTMAN M. Serum potassium, magnesium and calcium levels in diabetic acidosis. J. Clin. Investig., 1947, 26, 217-228.

219 - MASSON M., BETOURNE P. et BOIZEAU M. Détermination rapide des cations du sérum dans la pratique de la réanimation médicale. Vic Médicale, 1955, 36, 1391-1399.

220 - MATTHEWS S.A. and BROOKS C. On the action of magnesium sulfate. J. Pharm. Exper. Therap., 1910, 2, 87-99.

221 - MATTHEWS S.A. and JACKSON D.E. The action of magnesium sulfate upon the heart and the antagonistic action of some other drugs. Am. J. Physiol., 1907, 19, 5-13.

222 - MAURAT J.P. Le magnésium en pathologie. Expansion, Paris, 1958.

223 - MEDES G. Magnesium metabolism on purified diets. J. Biol. Chem., 1926, 68, 295-316.

224 - MEINTZER R.B. and STEENBOCK H. Vitamine D and magnesium absorption. J. Nutrition, 1955, 56, 285-294.

225 - MELTZER S.J. and AUER J. Physiological and pharmacological studies of magnesium salts. IV. The relation of the salts to the peristalsis of the gastro intestinal canal. AM.J. Physiol., 1907, 17, 313-320.

226 - MELTZER S.J. and AUER J. The antagonistic action of calcium upon the inhibitory effect of magnesium. Am. J. Physiol., 1908, 21, 400-419.

227 - MENDEL L.B. and BENEDICT S.R. The paths of excretion for inorganic compounds. IV. The excretion of magnesium. Am. J. Physiol., 1909, 25, 1-22;

228 - MENDEL B., MUNDELL D. and STRELITZ F. Cholinesterase and electrolytes. Nature, 1939, 144, 479-480.

229 - MICHON P., LARCAN A. et GUERCI O. Le métabolisme du magnésium. Son intérêt en clinique humaine. Metab. Eau Electro., 1960, 2, 35-57.

230 - MICHON P., LARCAN A., GUERCI O. and KLING C. Effets de la recharge magnésienne sur l'équilibre ionique, l'éléctrocardiogramme et les courbes intensité-durée. Ann. Biol. Clin., 1958, 16, 604-635.

231 - MILHAUD G., AUBERT J.P., BOURICHON J. et KLOTZ H.P. Etude du métabolisme du calcium 45 dans la tétanie constitutionnelle et dans l'hypoparathyroïdisme. Ann. Endocri., 1959, 20, 288-293.

231 bis - MILHAUD G., BOURICHON J. et AUBERT J.P. Etude du métabolisme du calcium dans la spasmophilie chronique normocalcémique et dans l'hypoparathyroïdisme. In colloque sur l'insuffisance parathyroïdienne et la tétanie chronique constitutionnelle. L'Expansion Scientifique Française Edit. Paris, 1 vol., 1962, 237.

232 - MILLER E.R., ULLREY D.E., ZUTANT C.L., HOEFER J.A. and LUEKE R.W. Mineral balance studies with the baby pig : effects of dietary vitamine D2 level upon calcium, phosphorus and magnesium balance. J. Nutri., 1965, 85, 255.

233 - MILLER J.R. and VAN DELLEN T.R. Electrocardiographic changes following the intravenous administration of magnesium sulfate. I. An experimental study on dogs. J. Lab., and Clin. Med., 1937-1938, 23, 914-918.

234 - MONOCELLI R., TANAKA H. and YOE J.H. Spectrochemical determination of magnesium, chromique, nickel, copper and zinc in human plasma. Clin. Chim. Acta., 1956, 1, 577-582.

235 - MONTGOMERY R.D. Magnesium metabolism in infantile protein malnutrition. Lancet, 1960, 2, 74.

236 - MONTGOMERY R.D. Magnesium balance studies in marasmic Kwashiorkor. J. Pediat., 1961, 59, 119;

237 - MOORE L.A., HALLMAN E.T. and SHOLL L.B. Cardiovascular and other lesions in calves fed diets in magnesium. Arch. Path., 1938, 26, 820-838.

238 - MURGAUGH H.V.Jr., ROBINSON R.R. and LACKLAND A.F.B. Magnesium excretion studied by stop-flow analysis. J. Clin. Invest., 1959, 38, 1028.

239 - MACHMANSOHN D. Action of ions on cholinesterase. Nature 1940, 145, 513-514.

240 - NAESS K. The peripheral effects of magnesium and curare. Acta Pharmacol., Toxicol., 1952, 8, 137-148.

241 - NAYRAC P., WAROT P., MIBLED G. et HEQUET B. Magnésium et spasmophilie : étude statistique, statique et dynamique de la magnésémie dans la tétanie latente normocalcémique. Lille Médical, 1966, 4, 411-419.

242 - NEIL D.W. and NEELY R.A. The estimation of magnesium in serum using titan yellow. J. Clin. Pathol., 1956, 9, 162-163.

243 - NEUMAN W.F. and NEUMAN M.W. Emerging concepts of the structure and metabolic functions of bone. The Am. J. of Med., 1957, 22, 123.

244 - NEUMAN W.F. and NEUMAN M.W. The chemical dynamics of bone mineral. University of Chicago Press, 1958.

245 - NIDA (S. Von) Der prä und postoperative magnesium - kalzium - blutspiegel bei hypophysentumoren. Munch. Med. Ztschr., 1956, 98, 109-110.

246 - ORANGE M. and RHEIN H.C. Microestimation of magnesium in body fluids. J. Biol. Chem., 1951, 189, 379-386.

247 - ORENT E.R., KRUSE H.D. and Mc COLLUM E.V. Studies on magnesium deficiency in animals. II. Species variations in symptomatology of magnesium deficiency. Am. J. Physiol., 1932, 101, 454-461.

248 - ORENT E.R., KRUSE H.D. and Mc COLLUM E.V. Studies on magnesium deficiency in animals. VI. Chemical changes in the bone, with associated blood changes, resulting from magnesium deprivation. J. Biol. Chem., 1934, 106, 573-593.

249 - PARLIER R., HIOCO D. et LEBLANC R. Le métabolisme du magnésium et ses rapports avec celui du calcium. I. A propos d'une étude des bilans magnésiens chez l'homme normal dans les ostéopathies et les néphropathies. Rev. Franç. Endocrinol. Clin., 1963, 4, 93-136.

250 - PARLIER R., HIOCO D. et LEBLANC R. II. Les troubles du métabolisme magnésien. Symptomes et traitement des carences et des pléthores magnésiennes. Rev. Franç. Endocrinol. Clin., 1963, 4, 335-359.

251 - PAUNIER L., RADDE I.C., KOOH S.W. and FRASER D. Primary hymomagnaesemia with secondary hypocalcemia. Abstract n° 67 of metabolic session, Society for Pediatric Research. J. Pediat., 1965, 67, 945.

252 - PEARSON P.B. High levels of dietary potassium and magnesium and growth of rats. Am. J. Physiol., 1948, 153, 432-435.

253 - PECK C.H. and MELTZER S.J. Anesthesia in human beings by intraveinous injection of magnesium sulfate. J.A.M.A. 1916, 67, 1131-1133.

254 - PETERSEN V.P. Metabolic studies in clinical magnesium deficiency. Acta Med. Scand., 1963, 173, 285-298.

255 - PIGNARD P. Microdosage colorimétrique du magnésium sanguin par la 8-hydroxyquinoléine. Bull. Soc. Chim. Biol., 1950, 32, 401-408.

256 - PINES I., SANABRIA A. and ARRIENS R.T.H. Mercurial diurectics. The addition of magnesium sulfate to prevent the toxic effects of their intravenous administration. Brit. Heart. J., 1944, 6 197-213.

256bis - POLONOVSKI C. et FRANCOIS R. Physiologie des parathyroïdes et exploration biochimique du syndrome d'hypoparathyroïdie. Rapport au XVIIe Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française, Montpellier, 1959, Tome I, Expans. Scientif. Franç. Paris.

257 - POTTS J.P. and ROBERTS B. Jr. Clinical significance of magnesium deficiency and its relation to parathyroid disease. Am. J. Med. Sci., 1958, 235, 206-219.

258 - PRITCHARD J.A. Use of magnesium ion in management of eclamptogenic toxemia. Surg. Gyn. Obst., 1955, 100, 131-140.

259 - RAYNAUD C. et KELLERSHON C. Mesure des compartiments rapidement échangeables, des taux d'échange et de transfert du magnésium à l'aide du 28 Mg chez l'adulte normal et pathologique. Nuclear Medizin, 1966, 5, 211-229.

260 - RICHARDSON J.A. and WELT L.G. The hypomagnesemia of vitamine D administration. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1965, 118, 512.

261 - ROBINSON R.R., MURDAUGH H.V. Jr. and PESCHEL E. Urinary excretion of magnesium in renal disease. Circulation, 1958, 18, 771.

262 - ROBINSON R.E., MURDAUGH H.V. Jr. and PESCHEL E. Renal factors responsible for the hypermagnesemia of renal disease. J. Lab. Clin. Med., 1959, 53, 572-576.

263 - ROGERS T.A. and MOAHAN P.E. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1959, 100, 235.

264 - ROLLIN N. L'hypomagnésémie du nourrisson et de l'enfant. Thèse, Paris, 1964.

265 - ROSSELLE N. Le syndrome "tétanie hypomagnésémique". Résultats thérapeutiques complets d'une expérience électromyographique de 6 ans dans 500 cas. Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol. 1962, 7, 63-66.

266 - ROSSELLE N. et DE DONCKER K. La tétanie magnésiprive chez l'homme. Etude biochimique et électromyographique. Path. Biol., 1959, 7, 1835-1847.

267 - ROSELLO H.J. and PLA J.C. Magnesium sulfate in crisis of asthma. Prensa. Med. Argent., 1936, 23, 1677.

268 - ROTHBERGER C.J. und ZWILLINGER L. Ueber die Wirkung von magnesium auf die strophantin und die barium tachycardie. Arch. Exper. Path. u. Pharmakol., 1936, 181, 301-316.

269 - RUBIN M.A., HOFF H.E., WINKLER A.W. and SMITH P.K. Intraveinous potassium, calcium and magnesium and the cortical electrogram of the cat. J. Neurophysiol., 1943, 6, 23-28.

270 - SALET J., POLONOVSKI C., de GOUYON F., PEAN G., MELEKIAN B. et FOURNET J.P. Tétanie hypocalcémique récidivante par hypomagnésémie congénitale. Une maladie métabolique nouvelle. Arch. Franç. Pédiatrie, 1966, 23, 749-768.

271 - SAVAGE D.C.L. and Mc ADAM W.A.F. Convulsions due to hypomagnesoemia in an infant recovering from diarrhoea. Lancet, 1967, II, 234-236.

272 - SCHMIDT C.L.A. and GREENBERG D. Occurence, transport and regulation of calcium, magnesium and phosphorus in the animal organism. Physiol. Rev., 1935, 15, 297-434.

273 - SCHLOTZ H.G. Notiz über die wirzkung das parathyreoiden hormones auf den magnesium Gehalt des Blutes. Arch. F. Exper. Path. U. Pharmakol., 1931, 159, 233- 235.

274 - SCHRADER G.A., PRICKETT G.O. and SALMON W.D. Symptomatology and pathology of potassium and magnesium deficiency in the rat. J. Nutrition, 1937, 14, 85-104.

275 - SEELIG M.S. The requirement of magnesium by the normal adult. Summary and analysis of published Data. Amer. J. Clin. Nutr., 1964, 14, 342-390.

276 - SELYE H. Prophylactic treatment of experimental arteriosclerosis with magnesium and potassium salts. Am. Heart. J., 1958, 55, 805-809.

276bis - SHILS M.E. Experimental human magnesium depletion. I. Clinical observations and blood chemistry alterations. Am. J. Clin. Nutr., 1964, 15, 133.

277 - SHIMAMOTO T., FUJILA T., SHIMURA V., YAMASAKI H., IWATURA S. and YAHIMA G. Myocardial infarct like lesions and arteriosclerosis induced by high molecular substances and prevention by magnesium salt. Amer. Heart J., 1959, 57, 273.

278 - SILVER L., ROBERTSON J.S. and DAHL L.K. Technical assistance of HEINE M., and TASSINARIL. Magnesium turnover in the human studied with 28 Mg. J. Of Clin. Invest., 1960, 39 420.

279 - SILVERMAN S.H. and GARDNER L.I. Ultrafiltration studies on serum magnesium. N. Engl. J. Med., 1954, 250, 938-941.

280 - SIMONSEN D.G., WESTOVER L.M. and WERTMAN M. Determination of serum magnesium by molybdivanadate method for phosphate. J. Biol. Chem., 1947, 169, 39-47.

281 - SJOLLEMA B. Nutritional and metabolic disorders in cattle. Nutrition Abstr. and Rev., 1932, 1, 621-632.

282 - SJOLLEMA B. and SEEKLES L. Ueber Storungen des Mineralen Regulations-Mechanismus bei Krankheiten des Rindes. Biochem. Z., 1930, 229, 358-380.

283 - SMITH R.H. Importance of magnesium in the control of plasma calcium in the calf. Nature, 1961, 191, 181-182.

284 - SMITH S.G. Magnesium Potassium antagonism. Arch. Biochem., 1949, 20, 473-475.

285 - SMITH S.G. Respiration and paralysis as they relate to magnesium potassium antagonism. Am. J. Physiol., 1951, 164, 702-709.

286 - SMITH P.K., WINKLER A.W. and HOFF H.E. Electrocardiographic changes and concentration of magnesium in serum following intravenous injection of magnesium salts. Am. J. Physiol., 1939, 126, 720-730.

287 - SMITH W.O. and HAMMARSTEN J.F. Intracellular magnesium in delirium tremens and uremia. Am. J. Med. Sci., 1959, 237, 413-417.

288 - SMITH W.O., KYRIAKOPOULOS A., MOCK D.C. and HAMMARSTEN J.F. The influence of various diuretic agents on the urinary excretion of magnesium in oedematous subjects. Clin. Resp. 1959, 7, 162.

289 - SOBEL A.E. and HANOK A. A rapid method for the determination of ultra-microquantities of calcium and magnesium. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1951, 77, 737-746.

290 - SOFFER L.J., COHEN C., GROSSMAN E.B., JACOBS M. and SOBOTKA H. Magnesium partition studies in graves disease and in clinical and experimental hypothyroidism. J. Clin. Investig., 1941, 20, 429-432.

291 - SOFFER L., COHEN C., LESNICK G. and JACOBS M. Effect of sodium iodide, magnesium sulfate, thyroxine and thyrotropic hormone on the blood magnesium partition. J. Clin. Investig., 1944, 33, 263-266.

292 - SOFFER L.J., DANTES D.A., GROSSMAN E.B., SOBOTKA H. and JACOBS M. Ultrafiltrable magnesium in hyperthyroidism. J. Clin. Investig., 1939, 18, 597-601.

293 - STANBURY J.B. The blocking action of magnesium on sympathetic ganglia. J. Pharma. Exper. Thérap., 1948, 93, 52-62.

294 - STANBURY J.B. and FARAH A. Effects of the magnesium ion on the heart and on its response to digoxin. J. Pharm. Exper. Therap., 1950, 100, 445-453.

295 - STEWART J. and REITH J.W.S. The effects of magnesian liming on the magnesium content of pasture and the blood level of magnesium in cows.
J. Comp. Path. and Therap., 1956, 66, 1-9.

296 - STUTZMAN F.L. and AMATUZIO D.S. Study of serum and spinal fluid calcium and magnesium in normal humans.
Arch. Biochem., 1952, 39, 271.

297 - STUTZMAN F.L. and AMATUZIO D.S. Blood serum magnesium in portal cirrhosis and diabetes mellitus.
J. Lab. and Clin. Med., 1953, 41,215-219.

298 - SUTER C. and KLINGMAN W.O. Neurologic manifestations of magnesium depletion states. Neurology, 1955, 5, 691-699.

299 - SWANSON W.W. Composition of growth ; full term infant.
Am. J. Dis. Child., 1942, 43, 10-18.

300 - SZEKELY P. The action of magnesium on the heart.
Brit. Heart J., 1946, 8, 115-124.

301 - SZEKELY P. and WYNN N.A. The effects of magnesium on cardiac arrhythmias caused by digitalis.
Clin. Sci., 1951, 10, 241-253.

302 - TAKASHI I., TAKEO T. and TADASHI K. Neo-natal hypomagnesaemia.
Lancet, 1967, II, 560.

303 - TELOH H.A. Estimation of magnesium in serum by means of flame spectrophotometry. Am. J. Clin. Path., 1958, 30, 129.

304 - THIEBAUT F., ISCH F., ISCH-TREUSSARD C., ESTINGER-JOUFFROY J. et MAZOUE F. Etude de l'épreuve du garrot sous contrôle électromyographique dans la tétanie latente de l'adulte.
Revue Neurologique, 1956, 95, 478-483.

305 - TIBBETTS D.M. and AUB J.C. Magnesium metabolism in health and disease. I. Magnesium and calcium excretion of normal individuals ; also the effect of magnesium, chloride and phosphate ions.
J. Clin. Investig., 1937, 16, 491-501.

306 - TIBBETTS D.M. and AUB J. II.The effects of the parathyroid hormone. J. Clin. Investig., 1937, 16, 503-509.

307 - TIBBETTS D. and AUB J. III. In exophtalmic goiter basophilic adenoma Addison's disease and steatorrhea.
J. Clin. Investig., 1937, 16, 511-515.

308 - TROUSSEAU A. Clinique Médicale de l'Hôtel Dieu de Paris, Baillière, Edit., 1862.

309 - TUFTS E.V. and GREENBERG D.M. Calcium involvement in magnesium deficiency. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1936, 34, 292-294.

310 - TUFTS E.V. and GREENBERG D.M. The biochemistry of magnesium deficiency. I. Chemical changes resulting from magnesium deprivation. J. Biol. Chem., 1938, 122, 693-726.

311 - TUFTS E.V. and GREENBERG D.M. II. Minimum magnesium required for growth, gestation, and lactation and effects of dietary calcium level therefore. J. Biol. Chem., 1938, 122, 715-726.

312 - TURPIN R., LEFEVRE J. et LERIQUE J. Modifications de l'électromyogramme élémentaire et troubles de la transmission neuromusculaire dans la tétanie.
C.R. Acad. Sciences Paris, 1943, 25, 579-580.

313 - VALLEE B.L., WACKER W.E.C. and ULMER D.D. The magnesium deficiency tetany syndrom in man.
New Engl. J. of Med., 1960, 262, 155.

314 - VAN DELLEM T.R. and MILLER J.R. Electrocardiographic changes following the intravenous administration of magnesium sulfate. II. An experimental study on dogs. J. Lab. and Clin. Med., 1939, 24, 840-843.

315 - VELLUZ L. Technique de microdosage du magnésium dans le sérum sanguin. C.R. Soc. Biol., 1934, 115, 253-254.

316 - VERSTRAETEN J.M. Influence de la concentration en ions potassium, calcium et magnésium du liquide céphalo-rachidien sur la respiration. Rev. Belg. Pathol., 1950, 20, 1-12.

317 - VIDAL FREYRE A. El cation magnesio en la terapeutica.
Prensa Med. Argent., 1955, 42, 3075-3080.

318 - VITALE J.J., HELLERSTEIN E.E., HEGSTED D.M., NAKAMURA M. and FARBMAN A. Studies on the interrelation-ship between dietary magnesium and calcium in atherogenesis and renal lesions.
Am. J. Clin. Nutri., 1959, 7, 13-22.

319 - VITALE J.J., WHITE P.L., NAKAMURA M., HEGSTED D.M., ZAMCHECK N. and HELLERSTEIN E.E. Interrelationship between experimental hypercholesterolemia magnesium requirement and experimental atherosclerosis.
J. Experim. Med., 1957, 106, 757-766.

320 - WACKER W.E.C. and VALLEE B.L. A study of magnesium metabolism in acute renal failure employing a multi-channel flame spectrometer. New Engl. J. Med., 1957, 257, 1254-1262.

321 - WACKER W.E.C. and VALLEE B.L. Magnesium metabolism.
New Engl. J. Med., 1958, 259, 431-438.

322 - WACKER W.E.C. and VALLEE B.L. Magnesium metabolism.
New Engl. J. Med., 1958, 259, 475-482.

323 - WALKER B.S. and WALKER E.W. Normal magnesium metabolism and its significant disturbances.
J. Lab. and Clin. Med., 1936, 21, 713-721.

324 - WATCHORN E. and Mc CANCE R.A. Inorganic constituents of cerebrospinal fluid. II. Ultrafiltration of calcium and magnesium from human sera. Biochem. J., 1932, 26, 54-64.

325 - WATCHORN E. and Mc CANCE R.A. Subacute magnesium deficiency in rats. Biochem.J., 1937, 31, 1379-1390.

326 - WEIL F., TOMKIEWICZ S. et KLOTZ H.P. Physiopathologie de la crise de tétanie. In colloque sur l'insuffisance parathyroïdienne et la tétanie chronique constitutionnelle. L'Expansion Scientifique Française Edit. Paris, 1 vol., 1962, 234-236.

327 - WEISSENBACH R.J., LIEVRE J.A. et WOLFF R. Diminution du magnésium du sérum sanguin dans le myélome multiple et la myélomatose décalcifiante diffuse. Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris, 1939, 53, 246-247.

328 - WIDDOWSON E.M., R.A. Mc CANCE and SPRAY C.M. Chemical composition of human body. Clin. Sci., 1951, 10, 113.

329 - WIKI B. Sur l'action anesthésiante locale du sulfate de magnésium. Arch. Internat. Pharmacodyn. (Gand), 1911, 21, 415-425.

330 - WINICKI M.B. Variations du taux de magnésium en pathologie. Rev. Lyonnaise Med., 1959, 8, 113-120.

331 - WINKLER A.M., SMITH P.K. and HOFF H.E. Intravenous magnesium sulfate in the treatment of nephritic convulsions in adults. J. Clin. Investig., 1942, 21, 207-216.

332 - WISWELL J.G. Effects of magnesium loading in patients with thyroid disordrs. Clin. Endoc. Met., 1961, 21, 31.

333 - WOLFF R., JORRAND et BOUQUARD A. Le magnésium sérique dans la grossesse. C.R. Soc. Biol. 1937, 126, 345-347.

334 - WOMERSEY R.A. Studies on the renal excretion of magnesium and other electrolytes. Cli. Sci., 1956, 15, 465-471.

335 - WOODS K.R. Magnesium metabolism studies. Univ. Minnesota, Ann. Arbor. Mich., 14, 519.

336 - ZADINA R. and KRIZ V. L'action du magnésium sur la contraction de l'intestin isolé. C.R. Soc. Biol., 1948, 142, 1037-1039.

337 - ZINDAHL W.I. Magnésium sulfate in paroxysmal tachycardie. Ann. Int. Med., 1946, 25, 531-533.

338 - ZWEMER R.L. and SULLIVAN R.G. Blood chemistry of adrenal insufficiency in cats. Endocrinology, 1934, 18, 97-106.

339 - ZWILLINGER L. Ueber die magnesiumwirkung auf das herz. Klin. Wechnschr., 1935, 14, 1429-1433.

- TABLE DES MATIERES -

Pages

INTRODUCTION 1

PREMIERE PARTIE - LE METABOLISME DU MAGNESIUM 3

Chapitre I - Répartition du magnésium dans l'organisme 4

Chapitre II - Besoins, Apports, Absorption, Excrétion du magnésium 9

Chapitre III - Les actions métaboliques du magnésium. 13

Chapitre IV - Les actions pharmacologiques du magnésium 15

Chapitre V - Etude des carences expérimentales en magnésium 22

1 - Syndrome de carence expérimentale chez le rat 22

2 - Les déficits magnésiens des bovidés 27

3 - Les carences expérimentales en magnésium chez l'homme normal 31

Chapitre VI - Les déficits magnésiens en pathologie humaine 32

1 - Les stigmates de la carence magnésienne chez l'homme 32

2 - Les causes des hypomagnésémies chez l'homme adulte 34

Chapitre VII - Les hypermagnésémies en pathologie humaine 45

Chapitre VIII - La régulation du métabolisme du magnésium 50

Pages

Chapitre IX - Les relations entre le métabolisme du magnésium et celui du calcium.... 58

Chapitre X - Les relations entre le métabolisme du magnésium et celui du potassium.. 66

Chapitre XI - L'utilisation thérapeutique du magnésium 67

DEUXIEME PARTIE - LES METHODES D'EXPLORATION DU METABOLISME DU MAGNESIUM..... 69

I - Détermination de la magnésémie 70

II - Le dosage du magnésium érythrocytaire 72

III - Le dosage du magnésium plaquettaire 74

IV - Le dosage du magnésium musculaire 74

V - Le dosage du magnésium osseux 75

VI - L'étude de la réponse rénale à l'administration parentérale de magnésium 75

VII - Les études des bilans magnésiens statiques 75

VIII - Les explorations isotopiques au magnésium radio-actif 76

TROISIEME PARTIE - LES PRINCIPAUX TYPES D'HYPOMAGNESEMIE DE L'ENFANT ET DU NOURRISSON..... 81

Chapitre I - Les hypomagnésémies secondaires du nourrisson et de l'enfant 84

I-Les hypomagnésémies des malabsorptions intestinales 84

1 - Hypomagnésémie et diarrhées aigües 85

2 - Hypomagnésémie et diarrhées prolongées 88

3 - Hypomagnésémie et diarrhées chroniques 94

II - Les hypomagnésémies des malnutritions 97

pages

III - L'hypomagnésémie des perfusions intra-veineuses prolongées, des fistules et aspirations digestives et des résections intestinales étendues 102
IV - L'hypomagnésémie du rachitisme 105
A - Le magnésium et le rachitisme commun 105
B - Le magnésium et les rachitismes vitamino-résistants 107
V - Hypomagnésémie et vitamine D 108
VI - Hypomagnésémie et exsanguino-transfusion .. 110
VII - Les autres causes d'hypomagnésémie 111

Chapitre II - Les hypomagnésémies congénitales chroniques avec tétanie hypocalcémique récidivante.... 112
Chapitre III - Les hypomagnésémies transitoires en apparence primitives de la période néo-natale et des premières semaines 144
A - Le taux normal de la magnésémie du nouveau-né 144
B - Les hypomagnésémies transitoires de la période néo-natale et des premières semaines 145
1 - Les hypomagnésémies néo-natales latentes 145
2 - La tétanie hypomagnésémique néo-natale avec hypocalcémie 150

Chapitre IV - Les hypomagnésémies transitoires idiopathiques de l'enfant et du grand nourrisson 171
Chapitre V - Tétanie chronique constitutionnelle et déficit magnésien 174

CONCLUSIONS 183

BIBLIOGRAPHIE 187